

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELANDS
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEgeben von

B. BEHRENS

KIEL

H. OETTEL

LUDWIGSHAFEN/RH.

K. WAGNER

MAINZ

16. BAND, 2. HEFT
MIT 4 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 30. MAI 1956)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1956

Archiv für Toxikologie

Föhner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930 von H. Wieland unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Band 1—14 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“ redigiert von Band 1—4 von H. Föhner, von Band 5—15/2 von B. Behrens.

Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig-Berlin, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Föhner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 72.—

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20,
für Arbeiten allgemein toxikologischen Inhalts

Professor Dr. H. Oettel, (22b) Ludwigshafen/Rh., Gewerbehygienisch-
Pharmakologisches Institut der BASF,
für Arbeiten gewerbetoxikologischen Inhalts

Professor Dr. K. Wagner, (22b) Mainz, Langenbeckstraße 1,
für Arbeiten forensischen Inhalts

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 50 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 27901

Berlin W 35
Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

Band 16

Inhaltsverzeichnis

2. Heft

Seite

KLAVIS, G., Machen die Erkrankungen durch Vanadiumpentoxyd eine Ergänzung der Berufskrankheitenverordnung erforderlich? (Bemerkung zu der Arbeit von H. TRAUTMANN)	79
GRAHAMM, H., Vergiftung mit Sestron (Diphenylpropyläthylamin)	81
DÜRWALD, W., und W. DEGEN, Eine tödliche Vergiftung mit n-Propylalkohol	84
PRIBILLA, O., Tödliche Vergiftung durch Paraldehyd	89
KAYSER, F., „Vergiftung“ mit Reserpin bei einem Kleinkind	97
WAGNER, H.-J., Vergiftung mit Pökelsalz	100
BERG, S., E. KUCHINKE und K. FISCHER, Zur Kenntnis der Vergiftung mit dem Schädlingsbekämpfungsmittel Potasan G. Mit 2 Textabbildungen	105
ENDER, A., Sind nach E 605-Vergiftungen Organparenchymsschäden möglich? (Bemerkung zu der Arbeit von J. TEUBER)	118
MACHATA, G., Über den Nachweis von E 605 und Systox in der gerichtschemischen Praxis. Mit 2 Textabbildungen	119
WIRTH, W., Zum Nachweis der E 605-Intoxikation. Untersuchung der Cholinesterase-Aktivität im Hirn	125
SCHREIBER, H., Notiz zum Nachweis von E 605 nach SCHWERD und SCHMIDT	129
PFUHL, E., und H.-J. GOLDBACH, Nachweis und quantitative Bestimmung der forensisch wichtigen Metalle mit Hilfe der Papierchromatographie	134
KUCHINKE, E., Fehlerquellen beim papierchromatographischen Nachweis von Cardiazol-Dicodid	137

Aus dem Niedersächsischen Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene (Leiter: Oberreg.- und Gewerbemedizinalrat Prof. Dr. NUCK)

Machen die Erkrankungen durch Vanadiumpentoxyd eine Ergänzung der Berufskrankheitenverordnung erforderlich?

(Bemerkung zu der Arbeit von H. TRAUTMANN)

Von

GERHARD KLAVIS

(Eingegangen am 16. Februar 1956)

Wenn man sich einen Literaturüberblick der durch V_2O_5 verursachten Schäden verschafft, so läßt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den recht erheblichen Schäden am Lungengewebe, wie sie sich im Tierversuch nachweisen lassen, und den klinisch beobachteten relativ geringen Reizerscheinungen der Luftwege und Lungen feststellen. Diese aus der gewerbehygienischen Praxis bekannten geringeren klinischen Krankheitszeichen waren es im wesentlichen, die bisher noch nicht zu einer gesetzlichen Erfassung und Berentung der Schäden nach V_2O_5 führten. Wenn nun in der obengenannten Arbeit der Schluß gezogen wird, daß die klinisch ähnlichen Erkrankungen bei Vanadin- und Thomasschlackenmehl eine gleiche Verursachung durch Vanadiumoxyde hätten, so werden die Wirkungen des V_2O_5 und der Vanadinschlacke als ähnlich bzw. gleichartig angesehen und auch in der Thomasschlacke freies V_2O_5 vermutet. Zu dieser Annahme verleiten außerdem die Angaben der chemischen Analysen, da hier meistens V_2O_5 aufgeführt wird, ohne daß zu erkennen ist, in welcher Bindungsform V_2O_5 vorliegt. Es ist aber den Metallurgen bekannt, daß V_2O_5 in beiden Schlacken stets gebunden als Calciumvanadat eventuell auch als Calciumsilicovanadat vorliegt, eine Aussage, die für die Beurteilung des V_2O_5 als Schadfaktor in den beiden Schlacken wesentlich ist. Danach wäre eine reine V_2O_5 -Wirkung gar nicht zu erwarten. Betrachtet man außerdem tierexperimentelle Ergebnisse, so weisen die Unterschiede im histologischen Bild der Lungen zwischen Thomas- bzw. Vanadinschlacke und V_2O_5 aus, wie vielgestaltig und ungleich schwerer das Schädigungsbild nach freiem V_2O_5 ist. Einzelheiten des makroskopischen und histologischen Schädigungsbildes werden im Archiv für Gewerbeopathologie veröffentlicht und befinden sich im Druck.

Mit der vorgeschlagenen Abänderung der Ziffer 29 unter gleichzeitiger Nennung der Thomasschlacke und Vanadinschlacke würde man den vermutlich gleichartigen pathogenetischen Verhältnissen Rechnung

tragen, jedoch darf damit dem V_2O_5 ein ursächlicher Wert bei der Entstehung dieser Schädigungen nicht zugebilligt werden. Wenn die klinischen Verlaufsformen nach Einwirkung der genannten Schlacken noch als gutartig angesehen werden können, so zeigt der aggressive Schädigungscharakter des reinen V_2O_5 im Tierversuch, daß man wohl berechtigt ist, einen Unterschied in der krankmachenden Wirkung im Vergleich zur Vanadin- bzw. Thomasschlacke anzunehmen. Wenn einerseits den Arbeitern in Thomasschlackenmühlen ein Schutz in der V. Berufskrankenverordnung zugebilligt wird, so scheint es bei stärker V_2O_5 -exponierten Arbeitern genau so gerechtfertigt, auch hier das Risiko einer beruflichen Schädigung durch eine entsprechende neue Ziffer in der Berufskrankenverordnung anzuerkennen. Nach unseren heutigen Kenntnissen könnten somit die Erkrankungen durch Vanadinschlacke (Vorfrischschlacke) versicherungsrechtlich den Erkrankungen der Thomasschlacke gleichgestellt werden, da die Lungenschäden miteinander vergleichbar sind. Die Schäden nach V_2O_5 -Einwirkung aber bedürfen einer getrennten Beurteilung.

Literatur

TRAUTMANN, H.: Arch. Toxikol. 15, 284 (1955).

Dr. med. GERHARD KLAVIS, Niedersächsisches Landesinstitut für Arbeitsmedizin und Gewerbehygiene Hannover, Bertastr. 4

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. STÖRING)

Vergiftung mit Sestron (Diphenylpropylaethylamin)

Von

HANS GRAHMANN

(Eingegangen am 16. Dezember 1955)

Das pharmazeutische Präparat¹ Sestron, ein in der Praxis häufig verordnetes Spasmolyticum, stellt chemisch das Hydrochlorid des Di-phenylpropyl-aethylamin dar (KÜLZ und ROSEN MUND 1938). Es ist in Wasser bei neutraler Reaktion in jedem Verhältnis löslich. Dies bedeutet gegenüber dem schwer löslichen Papaverin einen großen Vorteil. Nach v. ISSEKUTZ, LEINZINGER und DIRMER (1932) fällt Papaverin an der Injektionsstelle als sehr schwer lösliche Base aus, die erst nach mehreren Stunden resorbiert wird. Dies wird als eine der Hauptursachen für die Unzuverlässigkeit der Papaverinwirkung angesehen.

In pharmakologischer Hinsicht ähnelt Sestron weitgehend dem Papaverin. So vermag es z. B. am isolierten Meerschweinchendarm die Kontraktur nach Bariumchlorid, Acetylcholin und Histamin in der gleichen Weise aufzuheben wie das Papaverin. Nach LUX (1938) eignet sich Sestron besonders zur Behandlung spastischer Zustände der Hohlorgane. Über Nebenwirkungen auf psychischem Gebiet, wie sie im vorliegenden Vergiftungsfall zur Beobachtung kamen, ist uns aus der Literatur nichts bekannt geworden.

In den Handel kommt Sestron in Form von Longetten (0,08 g), Ampullen (0,04 g/cm³) und Zäpfchen (0,08 g). Die therapeutisch wirksame Dosis wird mit 1—2 Longetten, 1—2 Zäpfchen oder 1—2 cm³ subcutan oder intravenös angegeben.

Eine akute Vergiftung durch Überdosierung von Sestron bei einem Kind soll nachfolgend kurz beschrieben werden.

Der 10jährige Gerd B. wurde am 7. 9. 55 morgens 3 Uhr in der Klinik aufgenommen. Nach Angaben der Eltern hatte der bisher gesunde, aufgeweckte und begabte Junge 2 Tage vor der Aufnahme nach einem anstrengenden Schulsportfest über Leibscherzen geklagt, so daß der Hausarzt konsultiert wurde. Er verschrieb ein Medikament, dessen Name die Eltern nicht mehr wußten, das aber auch nicht gebraucht wurde, weil die Beschwerden von selbst abklangen. Am Spätnachmittag des 6. 9. klagte das Kind indessen wieder über Leibscherzen, wurde ins Bett gebracht, schlief aber nicht ein; als die Eltern gegen 22 Uhr das Schlafzimmer betraten, saß der Junge mit großen glänzenden Augen im Bett, machte einen verwirrten Eindruck, sprach von Tieren, die sich im Raume befanden und davon, daß die Mutter mit Blut befleckt und ihr Körper von sich windenden Schlangen bedeckt

¹ Wz. Chem. Fabrik Promonta Hamburg.

sei. Der Hausarzt ordnete wegen „akuter Psychose unbekannter Ursache“ die Überführung in eine Nervenklinik an. Unterwegs klagte der Junge über Übelkeit, erbrach aber nicht. Wie sich später ergab, hatte das Kind am gleichen Tage 4 Longetten Sestron eingenommen.

Die körperliche Untersuchung ergab, daß es sich um einen nicht ganz altersgemäß entwickelten, mageren Jungen mit gesunden inneren Organen handelte. Auffällig war die trockene, samartige, deutlich gerötete Haut des Gesichts, während die Mundschleimhaut und die Bindehäute normal feucht waren. Der Blutdruck betrug 105/65 mm Hg nach RR, die Pulsfrequenz schwankte zwischen 160 und 120/min. Die weiten Pupillen reagierten ausgiebig auf Lichteinfall und bei Konvergenz, die Augen glänzten. Beim Kniehakenversuch und beim Gehen machte sich eine mäßige ataktische Unsicherheit bemerkbar, im übrigen war der neurologische Befund regelrecht. BSG, Blutbild, Urinbefund, Wa.R., Temperatur o. B.

Das psychische Verhalten entsprach einem akuten Delirium. Die zeitliche Orientierung war einigermaßen genau, die örtliche dagegen immer grob falsch. Bald wühlte er sich in der Schule, bald im Garten, hielt den Arzt für einen Kaufmann, die Schwester für seine Mutter, und in seinem Bettnachbarn glaubte er einen Schulkameraden zu erkennen. Durch massenhafte, offenbar sehr wahrnehmungsnahe Halluzinationen, die sich zu traumhaft inkohärenten Bildern vereinigten, abrißten und neuen Platz machten, wurde der Junge stark abgelenkt, belustigt, in Erstaunen gesetzt, aber auch geängstigt. Ein Pfirsich wurde mit lautem Jubel aus der Luft gegriffen, vom Mantel des Arztes Staub weggeblasen, von der Bettdecke mit unkoordinierten Bewegungen imaginäre Flocken und Insekten abgelesen. Am häufigsten wurden bewegte, farbige Tiere halluziniert. „O, ein Kaninchen! Wie niedlich!... noch eins... eine Schwalbe... ein brauner Spatz... und dort neben dem Leuchtturm ein grauer Fischreher und ein Storch!“ Im nächsten Augenblick hatte sich die Szene geändert, er war in der Schule und flüsterte seinem Banknachbarn vertraulich zu: „Theo, hier mußt Du abgucken, mußt den Seydlitz aufschlagen Seite 97... laß ihn mal... was soll ich?“ Neben optischen schienen in geringerem Maße auch akustische und haptische Sinnestäuschungen vorzuliegen. Der formale Gedankengang war bis zur völligen Zusammenhanglosigkeit aufgelöst. „Ist das die Urkunde?... so ein paar bunte Striche machen... sind 80... der Bauer... die Frösche quaken... wir haben ja schon 6 Stück... Fliegen... Insekten... wetzen geht nicht...“

Am Nachmittag des zweiten Beobachtungstages hellte sich das Bewußtsein auf. Der Junge produzierte nach Anregung noch ein paar Eichhörnchen, korrigierte sich aber auf Vorhalt. Die anfangs nachweisbaren körperlichen Erscheinungen (Gesichtsrötung, weite Pupillen, Ataxie, Tachykardie) hatten sich zurückgebildet, der Junge war beschwerdefrei. Er erzählte, daß er am Tage vor der Klinikaufnahme wegen Leibscherzen vormittags und nachmittags je 2 „von den braunen Pillen“ genommen habe, die der Hausarzt verschrieben hatte. Abends seien Herzklagen und Angst aufgetreten. Für die folgenden Ereignisse war die Erinnerung lückenhaft. Einzelne erinnerte Sinnestäuschungen wurden als „geträumt“ bezeichnet. Nach 4tägiger Beobachtung konnte Gerd nach Hause entlassen werden.

Die eindrucksvollste Erscheinung der beschriebenen Vergiftung mit 4 Longetten (320 mg) Sestron bei einem 10jährigen Jungen ist die delirante symptomatische Psychose. Als Hauptsymptome der Geistesstörung sind zu nennen: Psychomotorische Unruhe, traumhafte Bewußtseinstrübung, falsche Orientierung über Ort und Situation, sehr lebhafte, wahrnehmungsnahe, szenenhaft wechselnde optische, wahrscheinlich auch akustische und haptische Halluzinationen, Inkohärenz

des Denkens. An körperlichen Erscheinungen wurden beobachtet: Weite, aber ausgiebig auf Lichteinfall reagierende Pupillen, glänzende Augen, Rötung und Trockenheit der Gesichtshaut, Tachykardie und leichte Ataxie.

Das klinische Bild ähnelte sowohl hinsichtlich der psychopathologischen wie der körperlichen Zeichen der Atropinvergiftung (nur Lichtstarre der Pupillen und Trockenheit der Schleimhäute fehlten), so daß differentialdiagnostisch an eine Intoxikation mit einem der zahlreichen Belladonna-haltigen Präparate gedacht worden war.

In unserem Falle klang die Psychose nach 24 Std ab und gleichzeitig bildeten sich alle körperlichen Erscheinungen zurück. Eine Nachfrage 3 Monate nach der Entlassung ergab, daß der Junge körperlich gesund und psychisch unauffällig ist.

Literatur

ISSEKUTZ, B. v., M. LEINZINGER u. Z. DIRMER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 164, 158 (1932). — KÜLZ, F., u. K. W. ROSENKRANZ: Klin. Wochr. 1938, 344. — LUX, E.: Klin. Wschr. 1938, 346.

Dr. med. H. GRAHMANN, Psychiatrische und Nervenklinik
der Universität Kiel, Niemannsweg 147

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Komm. Direktor: Dr. W. DÜRWALD)

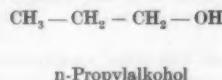
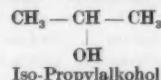
Eine tödliche Vergiftung mit n-Propylalkohol

Von

W. DÜRWALD und W. DEGEN

(Eingegangen am 25. Januar 1956)

Unter den einwertigen Alkoholen kommt im wesentlichen nur den beiden ersten Gliedern, dem Methyl- und Äthylalkohol, eine toxikologische Bedeutung zu. Vergiftungen mit tödlichem Ausgang sind hier nicht gerade selten. Von den höheren einwertigen Alkoholen hat bis jetzt nur der Iso-Propylalkohol forensisches Interesse erlangt. Iso-Propylalkohol wird ja bekanntlich in den letzten Jahren häufig als Ersatz für den besteuerten Äthylalkohol verwandt, vor allem als Lösungsmittel für kosmetische Zwecke. So enthalten Mund- und Zahnwässer, Nagelpolituren, Haarwasser oder Handdesinfektionsmittel beträchtliche Mengen Iso-Propylalkohol. Im Handel ist Iso-Propylalkohol unter den Namen „Perspirit, Propol, Hartosol oder Optal“ bekannt (FÜHNER). Dem isomeren n-Propylalkohol kommt nur eine geringe Bedeutung als Lösungsmittel zu. Beide unterscheiden sich bei gleichem Molekulargewicht durch die Stellung der OH-Gruppe im Molekül, wobei der Iso-Propylalkohol die Hydroxylgruppe am mittleren C-Atom und der n-Propylalkohol die OH-Gruppe am endständigen C-Atom trägt.



Weiterhin bestehen Unterschiede vor allem in Siedepunkt, Brechungsindex, Brennpunkt und Flüchtigkeit. Der Geruch ist bei beiden alkoholähnlich, vor allem beim n-Propylalkohol zeigt sich ein leichter Fuselgeruch. In bezug auf Verbrennung, Ausscheidung und Resorption verhalten sich im Tierversuch beide wie Äthylalkohol, jedoch soll die Wirkung des n-Propylalkohols etwas stärker sein. Die narkotische Wirkung ist ebenfalls etwas stärker als beim Äthylalkohol (BIJLSMA 1928).

Über die Giftwirkung sind wir nur im Tierversuch orientiert. Wie es scheint, entspricht die Giftigkeit des n-Propylalkohols in etwa dem Äthylalkohol. STARREK hat im Tierversuch die geringste tödliche Dosis mit 5 mg/g Tiergewicht bei Injektion unter die Haut gefunden. Es trat eine Ataxie, leichte Lähmungserscheinungen, Reflexlosigkeit und Narkose auf. Bei der Sektion fand er eine Lungenhyperämie. Bei Iso-Propyl-

alkohol fand STARREK die kleinste tödliche Dosis mit 6 mg/g Tiergewicht. Sie ist also etwas größer als beim n-Propylalkohol. Auch hier zeigte sich Ataxie, Lähmung der Hinterbeine, Atemnot und Narkose. Versuche am Menschen zeigten, daß 20 cm³ mit Wasser verdünnt nur ein Wärmegefühl sowie eine schwache Blutdrucksenkung hervorzurufen vermögen.

In letzter Zeit scheint auch n-Propylalkohol gelegentlich bei der Herstellung kosmetischer Erzeugnisse Verwendung zu finden. So hatten wir vor einiger Zeit Gelegenheit, eine tödliche Vergiftung mit n-Propylalkohol beobachten zu können. Über eine derartige Vergiftung beim Menschen ist unseres Wissens bisher im Schrifttum noch nichts berichtet worden. Der beobachtete Fall sei deshalb im einzelnen hier mitgeteilt.

Vor einiger Zeit wurden uns von einem auswärtigen Krankenhaus Organe zur Untersuchung eingesandt von einer Patientin, bei der angenommen wurde, daß sie durch eine Schlafmittelvergiftung zu Tode gekommen sei. Es handelte sich um eine 46jährige Frau B., die nach Angaben des Ehemannes schon seit längerer Zeit zur Schwermut neigte, besonders aber seit dem letzten Sommer. Wie die späteren Ermittlungen ergaben, hat sie vor etlichen Jahren bereits mehrere Monate in einer Nervenheilanstalt zugebracht. An einem Septemberabend verließ Frau B. das Haus gegen 19³⁰ Uhr. Gegen 21⁰⁰ Uhr wurde sie bewußtlos in einem in der Nähe liegenden Fluß aufgefunden. Es lag aber nur der Körper im Wasser, der Kopf lag auf der Uferböschung, das Kopfhaar selbst war trocken. Als sie gleich nach dem Auffinden heftig gerüttelt wurde, habe sie kurz die Augen aufgeschlagen und gefragt, wo sie sei. Sie sei aber dann sofort wieder eingeschlafen. Daraufhin wurde sie in das nächste Krankenhaus gebracht. Bei einer hier vorgenommenen Magenspülung fand sich eine klare, rosagelbliche Flüssigkeit vor. Tablettenreste oder dergleichen waren nicht vorhanden. Gegen 1³⁰ Uhr trat der Exitus letalis ein, ohne daß die Frau das Bewußtsein wieder erlangt hatte. Als Todesursache wurde zunächst eine Schlafmittelvergiftung angenommen.

Die nicht von uns vorgenommene Sektion ergab folgende im Auszug wiedergegebenen Befunde: 154 cm große weibliche Leiche in sehr gutem Ernährungszustand. Die Totenstarre ist noch vorhanden. Am Rücken haben sich deutlich Totenflecke ausgebildet.

Kopfhöhle. Die Hirnwunden sind deutlich abgeplattet, sonst finden sich hier keine von der Norm abweichende Befunde.

Brusthöhle. Das Herz ist etwas vergrößert. Die linke Herzkammer ist deutlich erweitert. In beiden Herzkammern findet sich dünnflüssiges schwarzrotes Blut vor. Das Herzfleisch zeigt eine hellrot-braune Färbung. Die rechte Lunge ist frei, die linke an einigen Stellen flächenhaft bindegewebig mit der Brustwand verwachsen. Die Lungen sind umfangreich, von der Schnittfläche fliest reichlich schwarzrote schaumige Flüssigkeit ab. In den Bronchien findet sich reichlich schaumige Flüssigkeit vor.

Bauchhöhle. Die Organe der Bauchhöhle zeigen keine Besonderheiten. Es findet sich lediglich am linken Eierstock eine kirschgroße Cyste sowie 2 gut abgegrenzte gelblich-weiße Knoten am Corpus uteri vor.

Eine histologische Untersuchung der einzelnen Organe ist leider nicht erfolgt. Zur weiteren Klärung der Todesursache wurde unserem Institut 25 cm³ Magenspülflüssigkeit sowie 2 abgebundene Dünndarmschlingen mit Inhalt von insgesamt

470 g Gewicht zur chemischen Untersuchung übersandt. Da als vermutliche Todesursache zunächst eine Schlafmittelvergiftung von seiten des Krankenhauses angenommen worden war, wurde ein Teil des Materials in der üblichen Weise auf Schlafmittel und Morphinderivate untersucht. Derartige Substanzen waren aber nicht nachweisbar.

Ein Teil des reichlich flüssigen Darminhaltes wurde für weitere Untersuchungen zurückbehalten und ergab bei der folgenden Überprüfung einen leicht alkoholartigen Geruch, der offensichtlich bei der Sektion nicht aufgefallen war, denn im Sektionsprotokoll ist hiervon nichts erwähnt worden. Wegen dieses Alkoholgeruches wurden weitere 88 g des Darminhaltes bei Normaldruck destilliert. Dabei zeigte etwa die Hälfte des Destillates einen Siedepunkt von 80—100° C. Die weitere Fraktionierung führte zu 27 cm³ Destillat mit einem konstanten Siedepunkt von 87,5° C. Nach THINIUS weist ein acetotropisches Gemisch von 72% n-Propylalkohol und 28% Wasser einen derartigen Siedepunkt auf. Eine Probe des Destillates wurde deshalb mit o-Nitrobenzaldehyd nach WEBER und KOCH auf n-Propylalkohol geprüft. Diese Reaktion fiel deutlich positiv aus. Weiterhin konnte Wasser durch Blaufärbung von entwässertem Kupfersulfat nachgewiesen werden. Zur weiteren Prüfung auf n-Propylalkohol wurde 1 cm³ des Destillates mit wäßriger Natronlauge versetzt und mit 0,5 g p-Nitrobenzoylchlorid in 20 cm³ Benzol kräftig durchgeschüttelt. Dabei trat eine leichte Erwärmung ein. Die Benzolschicht wurde vorsichtig abgehoben und dann auf einem Uhrglas zum Verdunsten gebracht. Es verblieb ein Rückstand in Form ölicher Tropfen, die nach Reiben mit dem Glasstab kristallinisch erstarnten und einen Mikroschmelzpunkt von 32° C aufwiesen. Dieser Schmelzpunkt liegt nur 3° unter dem von BEILSTEIN angegebenen Schmelzpunkt für p-Nitrobenzoësäure-n-Propylester. Der Schmelzpunkt für den entsprechenden Iso-Propylester liegt bei 111° C. Im vorliegenden Falle handelte es sich also bei der aus den Darmeschlingen isolierten Flüssigkeit eindeutig um n-Propylalkohol. Dies erschien zunächst etwas verwunderlich, da ja allgemein nur Iso-Propylalkohol eine größere Verbreitung besitzt. Die chemischen Untersuchungen sprachen jedoch eindeutig für das Vorliegen von n-Propylalkohol.

Es war zunächst nicht ganz klar, wie die Frau an den n-Propylalkohol gekommen ist. Die im Anschluß an die chemischen Untersuchungen angestellten Ermittlungen ergaben, daß sie in der letzten Zeit auffällig viel Parfüm und Haarwasser gekauft hatte. In der Wohnung fanden sich auch noch zahlreiche leere Parfümflaschen vor. Vom Ehemann wurde berichtet, daß ihm bereits einige Tage vor dem Tode seiner Ehefrau aufgefallen war, daß sie eines Morgens benommen gewesen sei und leichte Gleichgewichtsstörungen gezeigt habe. Als er sie nach dem Grund dieser Veränderungen gefragt habe, sei sie sehr verlegen gewesen und habe zunächst ausweichend geantwortet, habe aber

dann diese Erscheinungen auf ein vom Arzt verordnetes Medikament (ein leichtes Brompräparat) zurückgeführt. Hier liegt die Vermutung nahe, daß sie bereits zu diesem Zeitpunkt n-Propanol in Form von Haarwasser zu sich genommen hat, die Menge aber zu gering gewesen ist, um den Tod herbeizuführen.

Über die insgesamt aufgenommene Menge von n-Propylalkohol läßt sich etwas genaues nicht sagen. Es ist nur ein Teil des Darminhaltes zur Untersuchung übersandt worden (470 g). Allein in diesem Material befanden sich annähernd 100 cm³ n-Propylalkohol. Es ist weiter zu berücksichtigen, daß ein erheblicher Teil des n-Propylalkohols bereits resorbiert worden ist, da ja der Tod erst etwa 4—5 Std nach der Giftaufnahme eingetreten ist. Leider war eine Bestimmung des Alkoholwertes im Blut nicht möglich, da im Krankenhaus und auch später bei der Sektion an eine Alkoholvergiftung überhaupt nicht gedacht und aus diesem Grunde auch kein Blut entnommen worden ist. Weiter muß damit gerechnet werden, daß ein Teil des n-Propylalkohols durch die Magenspülung noch entfernt worden sein kann. Dafür spräche die rosa gefärbte klare Flüssigkeit, die bei der Magenausheberung beobachtet wurde. Alles in allem dürfte eine Dosis von rund 400—500 cm³ wohl nicht zu hoch gegriffen sein. Bei Äthylalkohol könnte diese Menge etwa einem Widmarkwert von über 50% entsprechen. Damit wäre die Angabe von FLURY bestätigt, daß die Giftigkeit des n-Propylalkohols etwa gleich der des Äthylalkohols ist, was aber nur durch Tierversuch belegt wurde.

Pathologisch-anatomisch standen Hirnschwellung und Lungenödem im Vordergrund, Befunde, wie wir sie nicht selten auch bei der tödlichen Äthylalkoholvergiftung sehen. Etwas auffällig ist, daß bei der Sektion der alkoholische Geruch nicht aufgefallen ist, da er bei dem eingesandten Material noch deutlich wahrnehmbar war. Man erlebt es aber auch mitunter bei Alkoholvergiftungen, daß trotz hoher Alkoholdosen der Geruch bei der Sektion durch den Fäulnisgeruch überdeckt wird und sich so zunächst der Wahrnehmung entzieht. Mit entscheidend für den raschen Verlauf der Vergiftung wirkte sicherlich die extreme Unterkühlung durch das längere Liegen im kalten Wasser, eine Erscheinung, die ja auch häufig bei Äthylalkoholvergiftungen mit hinzukommt.

Zusammenfassung

Es wird über eine tödlich verlaufene Vergiftung mit n-Propylalkohol berichtet, die durch chemische Untersuchungen aufgeklärt werden konnte. Die insgesamt eingenommene Menge ist nicht bekannt, dürfte aber 400—500 cm³ betragen haben. Der n-Propylalkohol wurde in Form kosmetischer Erzeugnisse eingenommen. Der Verlauf der Vergiftung sowie die pathologisch-anatomischen Befunde entsprechen in etwa einer solchen mit Äthylalkohol.

Literatur

BEILSTEIN, F.: Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl. Berlin: Springer 1926. — BIJLSMA, U. G.: Isopropylalkohol. Arch. internat. Pharmacodynamie **34**, 204 (1928). — FLURY, F., u. H. ZANGER: Lehrbuch der Toxikologie. Berlin: Springer 1928. — FÜHRER, H.: Medizinische Toxikologie. Leipzig: Georg Thieme 1943. — LEHMANN, K. B., u. F. FLURY: Toxikologie und Hygiene der technischen Lösungsmittel. Berlin: Springer 1938. — MUELLER, B.: Gerichtliche Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — SOLLMANN, T.: A manual of pharmacology. Philadelphia u. London: W. B. Saunders Company 1950. — STARREK: Diss. Würzburg 1938. — THINIUS, K.: Anleitung zur Analyse der Lösungsmittel. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1953. — WEBER, H., u. W. KOCH: Z. analyt. Chem. **55**, 292 (1933). — Chemiker-Ztg **57**, 73 (1933). — WESE, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **135**, 118 (1928).

Dr. med. W. DÜRWALD, Univ.-Institut für gerichtl. Medizin und Kriminalistik
Jena, Goetheallee 23

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. HALLERMANN)

Tödliche Vergiftung durch Paraldehyd

Von

O. PRIMILLA

(Eingegangen am 1. Dezember 1955)

Paraldehyd wird seit über 70 Jahren vor allem in der täglichen Praxis der psychiatrischen Heilanstalten als ein billiges und nach weit verbreiteter Meinung harmloses Schlafmittel angewandt. Es kam jedoch im Laufe der Jahre zu einer Reihe von Vergiftungsfällen, unter denen die chronischen in der älteren Literatur ebenso wie die bei großen Dosen überlebten Vergiftungen ihren Niederschlag fanden (St. BAU, dort ausführliche Übersicht über die ältere Literatur, G. HARRER, J. KOTZ, ROTH, G. B. und W. A. RYON u. a.). Berichte über Todesfälle nach versehentlicher Einnahme oder Suicide mit Paraldehyd sind im Vergleich zu der auch heute noch weiten Verbreitung des Medikamentes selten geblieben. Dabei fällt auf, daß ein tödlicher Ausgang teilweise bereits durch wesentlich geringere Mengen Paraldehyd eintrat, als sie bei den überlebten Vergiftungen genommen wurden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Literatur hinsichtlich der eingenommenen Dosen nur schwer vergleichbar ist, da zumeist exakte Angaben, ob die mitgeteilten Mengen auf reinen Paraldehyd oder auf die übliche 5—8%ige Verdünnung zu beziehen sind, fehlen. Außerdem wird immer wieder erwähnt, daß es sich bei den ad exitum gekommenen meist um dekrepide oder sonst geschädigte Patienten gehandelt hat (ältere Literatur bei St. BAU, J. BALAZS, PH. SCHNEIDER, M. SHOOR). In jüngster Zeit teilte dann N. WÖLKART zwei weitere Todesfälle nach Gabe von 10 ml und 40 g Paraldehyd bei akutem Alkoholrausch bzw. einem chronischen Alkoholiker mit. Er warf die Frage auf, ob nicht Paraldehyd bei Alkoholikern kontraindiziert sei, da einerseits Alkohol seine Wirkung auf Grund der ähnlichen Stoffwechselverhältnisse steigere, andererseits beim chronischen Alkoholiker degenerative Veränderungen am Angriffs-ort, der Großhirnrinde, beständen, die eine verminderte Resistenz gegen das Medikament bewirken könnten. Bei den WÖLKARTSchen Fällen kam es aber im Gegensatz zu den meisten bisher mitgeteilten einmal schon nach 3 Std, beim andern (Tobsuchtsanfälle im Rausch) schon 1 Std nach Paraldehydzufuhr zum letalen Ausgang. Wie aus der Kontroverse mit W. SOLMS hervorgeht, dürfen die WÖLKARTSchen Fälle nicht mit Sicherheit dem Paraldehyd zugeschrieben werden, da auch andere Deutungsmöglichkeiten bestehen.

Hinsichtlich des Stoffwechsels des Paraldehyds scheint eine sehr rasche Resorption sowohl vom Magen-Darmtrakt aus, als auch nach intramuskulärer Injektion gesichert zu sein. Nach wenigen Minuten erscheint in der Ausatmungsluft der charakteristische Geruch des Aldehyds, da ein kleiner Teil der Substanz über die Lunge und den Harn ausgeschieden wird. Etwa 80% werden jedoch in der Leber abgebaut, die ja, wie aus dem Alkoholstoffwechsel bekannt, über eine besondere Acetaldehyddehydrase verfügt (J. H. DEFENDORF). Bei Schädigung der Leber durch Chloroform konnte an Hunden eine verlängerte hypnotische Wirkung und ein erhöhter Paraldehydblutspiegel beobachtet werden (H. LEVINE, A. G. GILBERT und M. BODANSKY).

Über die Verteilung des Paraldehyds im menschlichen Organismus sind exakte Angaben noch kaum bekanntgeworden. Meist begnügten sich die Untersucher tödlicher Vergiftungsfälle mit dem qualitativen Nachweis. Zahlenangaben finden sich, soweit zu übersehen, nur bei H. JANSCH und F. X. MAYER, die bei einem Fall (es dürfte sich wohl um den Fall SCHNEIDER^s handeln, bei dem eine Patientin nach versehentlich gegebenen 40—50 g Paraldehyd 1 $\frac{1}{4}$ Tag später verstarb) in den 1. Giftwegen (Magen s. Inhalt und Darm s. Inhalt) 18 mg-%, in den 2. Giftwegen (Gemisch aus Lunge, Leber, Milz, Niere) 24 mg-% und im Blut 100 mg-% Paraldehyd fanden¹.

So führte denn die praktische Frage, bei welcher Blut-Paraldehydkonzentration der Leiche eine tödliche Vergiftung anzunehmen ist, zu den ausgedehnten tierexperimentellen Untersuchungen von P. P. FIGOT, CH. H. HINE und E. L. WAY. Sie teilen zunächst eine einfache Methode der Paraldehydbestimmung in biologischem Material mit, die darin besteht, daß das homogenisierte Material in einem geschlossenen System unter Zusatz von etwas Schwefelsäure im Luftstrom destilliert und der dabei aus dem trimeren Paraldehyd entstehende Acetaldehyd als Semicarbazone bei 224 m μ spektrophotometrisch bestimmt wird. Die genannten Autoren fanden eine DL₅₀ des Paraldehyds bei peroraler Gabe an Ratten von 1,65 g/kg (1,47—1,85). Die mittlere letale Gehirnkonzentration (nach dem amerikanischen Schrifttum „lethal brain concentration“, LBC₅₀) konnte zu 47 mg-% bestimmt werden. Es ergab sich

¹ Bei Korrektur der Arbeit wurde noch das Referat eines Vortrages von H. KAISER [Angew. Chemie 67, 721 (1955)] auf der Tagung der Fachgruppe Lebensmittelchemie in München bekannt. Dieser konnte zwei Vergiftungsfälle durch Paraldehyd untersuchen. Gefundene Werte: Harn 65 mg-%, Blut 80 mg-%, Leber 33 mg-%, Gehirn 42 mg-%, Magenwand 47 mg-%, Niere 42 mg-% und Mageninhalt 333 mg-%. Der zweite Fall verhielt sich ähnlich. Auch dieser Verfasser weist nach Ausscheidungsversuchen an Patienten darauf hin, daß bei Leberschaden die Ausscheidung viel geringer ist als bei Menschen mit gesunder Leber.

Aus den KAISERSchen Zahlen läßt sich ein Blut/Gehirnquotient von 1,9 errechnen.

weiterhin aus den Versuchen, daß eine Beziehung zwischen dem Gehirnparaldehydspiegel und der Toxicität zu bestehen scheint. Dabei wurde 20 min nach der Einnahme ein Gleichgewichtszustand zwischen Blut- und Gehirnparaldehydspiegel erreicht mit einem Blut/Gehirnquotienten von im Mittel 1,63. Dieses Gleichgewicht wird dann interesseranterweise über lange Zeit bis zum Tode konstant gehalten. Es scheint also erst die längere Einwirkung einer bestimmten kritischen Paraldehydkonzentration über eine gewisse Zeitspanne zur Schädigung des Atemzentrums zu führen, die dann den Tod bewirkt. Die Paraldehydaufnahme des Gehirns läßt sich nicht allein aus der guten Fettlöslichkeit der Substanz erklären, da bei einmal erreichtem Gleichgewicht der Blutspiegel 1,63 mal so hoch bleibt als die Gehirnkonzentration. Aus der Gehirnkonzentration kann man jedoch schließen, ob der Tod durch Vergiftung mit Paraldehyd eingetreten ist, wenn die genannte kritische Konzentration überschritten ist. Die Verfasser fordern zur Erhärtung dieser am Tier gefundenen Ergebnisse umfassendere Beobachtungen beim Menschen. Sie teilen dann aus ihrer Praxis 7 Blut-Paraldehydwerte aus ihrem Sektionsmaterial mit, von denen 4 nach sicherer tödlicher Paraldehydüberdosierung erhoben werden konnten. Diese lagen bei 54,3, 84,0, 148 und 88 mg-%. Im ersten Falle wurde auch die Gehirnkonzentration zu 42,7 mg-% bestimmt. Dabei betrug der Blut/Gehirnquotient 1,27.

Aus diesen Versuchen FIGORS und seiner Mitarbeiter läßt sich nun auch eine bessere Erklärung der bisher beobachteten Abläufe tödlicher Paraldehydvergiftungen geben. Diese führten alle meist erst nach einem weitgehend uncharakteristischen klinischen Bild der schweren Bewußtlosigkeit mit Cyanose, Schweißausbrüchen, zunächst guter, später flacher Atmung nach längerer Zeit zum Tode im Atemstillstand. Die Diagnose einer Paraldehydvergiftung ist im allgemeinen schon auf Grund des typischen Geruches der Ausatmungsluft und des Urins leicht zu stellen. Die bei der Sektion erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde sind ebenfalls weitgehend unspezifisch. Bei Eröffnung der Körperhöhlen fällt sofort der typische Geruch nach Paraldehyd auf, der den Organen so stark anhaftet, daß er auch bei länger aufbewahrten Asservaten noch bemerkt werden kann. Es finden sich weiterhin Aufquellungen und Rötungen der Schleimhäute des Magen- und Darmtraktes mit gelegentlichen kleinen Blutungen. Die frühere Annahme, daß Paraldehyd auf den Schleimhäuten zu weißen Ätzschorfen führe, ist seit den Tierversuchen PH. SCHNEIDERS fallengelassen worden. Weiterhin kommen Stauungen in den parenchymatösen Organen, ein stärkeres Ödem und eine Stauung der Lungen, eventuell auch mit pneumonischen Bezirken, sowie ein Hirnödem zur Beobachtung.

Ein im Jahre 1953 bearbeiteter tödlicher Vergiftungsfall nach Einnahme von Paraldehyd gab Gelegenheit, die Verteilung des Giftes in der

Leiche zu studieren und die Ergebnisse FIGOTS und Mitarbeiter zu ergänzen. Eine Mitteilung erscheint auch wegen seiner besonderen Umstände und der Seltenheit der Vergiftung gerechtfertigt.

Aus der Krankengeschichte ging hervor, daß die 44 Jahre alte G. M. seit Jahren an einer mit schweren Erregungszuständen einhergehenden Schizophrenie litt. Die Patientin war seit dem 11. 8. erneut außerordentlich unruhig gewesen und bekam daher von diesem Tage an je 0,5 g Veronal und 10 g Paraldehyd pro die zur Ruhigstellung. In den letzten beiden Tagen wurden nur noch je 0,5 g Veronal dagegen kein Paraldehyd gegeben. Am Abend des 19. 8. erhielt sie um 18⁰⁰ Uhr 0,5 g Veronal und um 22⁰⁰ Uhr 5 g Paraldehyd (nach späteren Angaben der Schwester 8 g) in verdünnter Form. Die Patientin war aber trotzdem weiter sehr unruhig. Gegen 24⁰⁰ Uhr gelang es ihr, in einem unbewachten Augenblick die in der Abwaschküche der Station neben dem Nachtwachentisch bereitgestellte Paraldehydflasche zu entwenden. Die Nachtwache bemerkte dies, konnte jedoch nicht verhindern, daß die Patientin aus der Flasche trank. Die fehlende Menge wurde von der Schwester auf etwa 20 g geschätzt. Eine genaue Mengenangabe war aber nicht möglich, da die Flasche beim Handgemenge zum Teil auslief. Die Schwester benachrichtigte sofort die Bereitschaftsschwester, die aber eine Weiterleitung der Meldung an den Arzt nicht für erforderlich hielt. Trotzdem teilte die Nachtwache den Vorfall dem Arzt mit. Die Patientin war zunächst noch wach und sang. Nach einiger Zeit erst verfiel sie in Schlaf. Der nun hinzukommende Arzt fand sie tief schlafend vor und hielt in der Meinung, die mit 20 g angenommene getrunkenen Menge sei keineswegs gefährlich, ein therapeutisches Eingreifen nicht für erforderlich. Bei seiner späteren Vernehmung gab er an, daß in Heilanstalten Paraldehydgaben von 8—15 g, oft sogar 2mal 15 g während einer Nacht (!) zur Ruhigstellung unruhiger Patienten notwendig seien und auch ohne Auffälligkeiten vertragen würden. Die Patientin habe außerdem zu den an Medikamente gewöhnten Personen gehört.

Atmung und Puls blieben auch weiterhin normal. Bei der Visite am nächsten Morgen schlief die Patientin immer noch. Der Puls war kräftig und regelmäßig, die Atmung langsam, gleichmäßig und tief. Als sie gegen 16³⁰ Uhr zur Verabfolgung eines Einlaufes auf die Seite gelegt wurde, atmete sie tief auf und verstarb plötzlich. Der Exitus erfolgte somit 18^{1/2} Std nach der Giftaufnahme.

Die 2 Tage nach dem Tode durchgeführte *Sektion* brachte folgende nicht für eine Paraldehydvergiftung charakteristische Befunde:

Bei mäßigem Ernährungszustand, blasser Haut und kräftig entwickelten Totenflecken fand sich ein starker Paraldehydgeruch aller Körperhöhlen. Der Magen zeigte eine Schleimhautkollikation (Autolyse) ohne Blutungen und Ätzspuren. Es fanden sich eine trübe Schwellung und Stauung der Leber sowie eine vor allem links stärker ausgeprägte Herzdilatation. Weiterhin wurden eine akute Tracheobronchitis, eine beginnende Bronchopneumonie und stärkere Anschoppung in beiden Lungenunterlappen festgestellt. Die linke Niere wies pyelonephritische Rindenarben auf, während rechts ein Zustand nach länger zurückliegender Nephrektomie bestand. Es bestand weiterhin eine stärkere Hirnschwellung.

Bei der *histologischen Untersuchung* fanden sich eine hochgradige Stauung und Ödem, teilweise auch Emphysem der Lunge, eine Stauung und geringe feintropfige, vorwiegend zentrale Verfettung der Leber und eine Milzstauung. In der Niere war der Glomerulusapparat intakt, das Epithel der Tubuli war durch postmortale Autolyse weitgehend verändert und das Interstitium im Papillarbereich verbreitert.

Die *chemische Untersuchung* der asservierten Organe wurde 2 Std nach der Entnahme bereits begonnen. Dabei wurden die einzelnen

Organe fein zerkleinert und nach Anröhren mit etwas Wasser zu einem dünnen Brei bei nativer Reaktion erschöpfend mit Wasserdampf destilliert. Die Ansätze wurden solange destilliert, bis das abtropfende Destillat nicht mehr nach Paraldehyd roch. Die unter Eiskühlung aufgefangenen Destillate wurden filtriert und auf ein abgemessenes Volumen eingestellt. Im Destillat war die LIEBENSche Probe schon in der Kälte stark positiv. Mit verdünnter Nitroprussid-Natriumlösung und etwas Natronlauge zeigte sich zuerst eine rotblaue, dann rote, in Dunkelgelb übergehende Färbung. Die Reaktion mit Nitroprussidnatrium-Piperidinpapier war an dem nach dem Ansäuern und Erwärmten entweichenden Gas stark positiv. Eine größere Menge des Destillates des Magens wurde außerdem mit Äther ausgeschüttelt, und es gelang nach Trocknen und Verdampfen des Äthers, eine gelbliche, ölige, stechend-fruchtig riechende Flüssigkeit darzustellen. Mit diesem Rückstand wurden bei der Mikrosublimation aus dem Mikrobecher nach dem Ansäuern im hängenden Tropfen einer gesättigten Paranitrophenylhydrazinlösung reichlich gelbe, nadelförmige Kristalle erhalten. Diese hatten, nachdem sie mit Hilfe des „Absaugens der Schmelze“ gereinigt worden waren, einen Mikroschmelzpunkt von 127—128° nach KOFLER. Eutektisches Schmelzen mit Phenacetin trat bei 98° ein. Hierdurch war das erhaltene Paranitrophenylhydrazon als das des Acetaldehyds erkannt.

Die quantitative Bestimmung des Paraldehyds wurde nach der Methode zur Milchsäurebestimmung von K. LANG und PFLEGER in etwas modifizierter Form durchgeführt. Dieses Verfahren besteht in der Oxydation der Milchsäure zum Acetaldehyd, der in einem geschlossenen System in Natriumbisulfitlösung abgefangen wird. Das überschüssige Bisulfit wird durch Titration mit Jodlösung weggenommen und nach Zusatz von Bicarbonat zur Spaltung der Aldehyd-Bisulfitverbindung das erneut freiwerdende Bisulfit zurücktitriert. Zur Bestimmung des Paraldehyds in den Wasserdampfdestillaten ist diese Methode sehr brauchbar. An Stelle des Oxydationsgemisches wurde 20%ige Schwefelsäure zur Spaltung des Paraldehyds verwendet. Bei Kontrollversuchen mit Wasserdampfdestillaten von Leichenteilen einer Unfall-Leiche sowie mit Harn und Blut, die direkt nach Zusatz von Schwefelsäure destilliert wurden, konnte festgestellt werden, daß man so vorgelegte Paraldehydmengen quantitativ wiederfindet. Bei dem Organmaterial wurden ebenfalls nur Leerwerte, wie man sie auch mit den Reagentien allein bestimmt, gemessen.

Die Untersuchung aller vorhandenen Leichenteile getrennt voneinander hatte folgendes, in Tabelle 1 aufgeführtes Ergebnis.

Aus diesen Werten ergibt sich bei vorsichtiger Berechnung in der Art einer Bilanz eine zur Todeszeit noch in der Leiche vorhandene Gesamtparaldehydmenge von rund 37 g.

Tabelle 1

Organgewicht	Ansatz g	Paraldehyd mg	mg %	Im Organ %
Magen 760 g	760	1083	142,0	1,08
1 Dünndarmschlinge	245	311	126,9	0,31
Leber 1500 g	250	327	130,8	1,96
Lunge 750 g	370	515	139,0	1,39
Gehirn 1400 g	545	548	100,5	1,40
Muskel 20000 g	230	275,1	119,6	23,92
Niere 150 g	75	107,9	143,9	0,20
Harn	174 ml	189,3	108,7	0,19
Blut 4000 ml		1,73/ml	173,0	6,92
				37,37 g

Länge 164 cm, Körpergewicht: 60 kg (Tabellenwert).

Der höchste relative Gehalt fand sich im Blut. An zweiter Stelle steht, wenn man vom Magen absieht, der Nierengehalt, der interessanterweise von einem fast gleich hohen Lungenspiegel gefolgt ist. Hieraus läßt sich auch zahlenmäßig die Ausscheidungsfunktion der Lunge ablesen. Die Leber weist ebenfalls einen relativ hohen Paraldehydgehalt auf. In der Muskulatur ist ein recht hoher Relativgehalt gefunden worden, was bei der Größe dieses Organsystems natürlich besonders ins Gewicht fällt. Das Gehirn hat auch bei unserem Falle, ähnlich wie bei den Tierversuchen FIGOTS und Mitarbeitern einen gegenüber dem Blut wesentlich geringeren Paraldehydspiegel. Daß das Gleichgewicht der kritischen Konzentrationen (s. oben) hier erreicht war, geht dabei sehr schön aus dem Blut/Gehirnquotienten von 1,73 hervor, der in bester Übereinstimmung mit dem Durchschnittswert der Tierversuche steht. Auch die von den amerikanischen Autoren angegebene LBC₅₀ ist hier beim Menschen mit 100 mg.% mehr als doppelt überschritten. Ebenso liegt die Blutparaldehydkonzentration noch über den bisher bei tödlichen Vergiftungsfällen beim Menschen bestimmten (s. oben).

Bei Bewertung der gefundenen Mengen, die sozusagen einer „Momentanbilanz“ für den Zeitpunkt des Todes entsprechen, muß zusätzlich die in den 18½ Std ausgeschiedene Menge bedacht werden, über deren Größe eine exakte Angabe naturgemäß aber nicht gemacht werden kann.

Um die aus den Veronalgaben der Vortage etwa noch im Körper vorhandene Menge dieses Medikamentes erfassen zu können, wurden die Destillationsrückstände der einzelnen Ansätze in der üblichen Weise aufgearbeitet. Es konnten gravimetrisch folgende Veronalmengen ermittelt werden, deren Identifizierung durch Mikroschmelzpunkt usw. erfolgte.

Es konnten so aus 1784 g getrennt voneinander untersuchten Leichenteilen noch 194 mg Veronal dargestellt werden. Dies entspricht einer in der Leiche noch vorhandenen errechneten Mindestmenge von etwa

1,4 g, die zwar nicht unerheblich, aber doch wesentlich geringer ist, als sie nach der gleichen Methode bei letalen Veronalvergiftungen erfahrungsgemäß gefunden werden (s. Tabelle 2).

Man wird nach dem Ergebnis der quantitativen toxikologischen Untersuchung der Leiche im vorliegenden Falle eine tödliche Vergiftung durch Paraldehyd annehmen müssen. Dabei sind einmal die Mengenverhältnisse der gefundenen Substanzen ausschlaggebend, zum anderen läßt sich aus den in Niere und Harn gefundenen Konzentrationen sowohl an Paraldehyd wie auch an Veronal ein relevanter Einfluß des Fehlens einer Niere auf den Vergiftungsverlauf ausschließen. Für beide Gifte war die Ausscheidung durch die Niere intakt.

Hinsichtlich des Verhaltens des Arztes ist zu sagen, daß das DAB VI für Paraldehyd eine MED von 5,0 und eine Tagesmaximaldosis von 10,0 festgelegt hat. Wenn er trotz der Angaben der Schwester, es seien mindestens 20 g von der Patientin getrunken worden, keinerlei therapeutische Maßnahmen ergriff, so zeigt dies wieder einmal, daß es nicht angängig ist, ein seit langem in Gebrauch befindliches Medikament damit auch schon als „harmlos“ anzusehen. Eine ähnliche Einstellung ist in den letzten Jahren leider in bezug auf viele durchaus differente Substanzen des Arzneimittelschatzes zu beobachten. Als Hinweis seien nur die Barbiturate und die Pyrazolonderivate genannt. Auch der zur Verteidigung später vorgebrachte Einwand, es sei in Heilanstalten allgemein üblich, über die im Arzneibuch festgelegten Paraldehyddosen hinauszugehen, ist dabei sehr anfechtbar, da die Aufstellung von Höchstdosen gerade die Dosierung dem Ermessen des einzelnen Arztes entzieht. In diesem Zusammenhang sei auf die noch viel zu wenig bekanntgewordenen, kürzlich ergangenen obergerichtlichen Urteile verwiesen nach denen der Arzt nicht mit der *üblichen*, sondern mit der *erforderlichen*, d. h. der dem Einzelfall angepaßten Sorgfalt sein Handeln am Patienten bestimmen muß (s. z. B. OLG Nürnberg, 2 U 22/52; Entsch. BGH Zivils. 8, S. 138; VI. Z. Sen. Urt. v. 27. 11. 52; VI. ZR. 25/52). Außerdem mußte im vorliegenden Falle bedacht werden, daß die Patientin schon am Abend 5 g Paraldehyd sowie seit Tagen Veronal bekommen hatte, dessen Kumulierung bekannt ist.

Das gegen den Arzt eröffnete Strafverfahren wegen fahrlässiger Tötung wurde später auf Grund des Straffreiheitsgesetzes eingestellt.

Tabelle 2

Organ	Veronal mg-%	Veronal/ Organgewicht g
Magen . . .	15,0	0,114
Gehirn . . .	1,8	0,026
Muskulatur . .	6,2	1,240
Niere . . .	Spuren	—
Harn . . .	32,0	0,056
		1,436

Man wird auch an Hand des beschriebenen Falles sagen müssen, daß Paraldehyd nicht bedenkenlos angewandt werden sollte. Insbesondere müssen Überdosierungen ernst genommen werden, da, wie oben ausgeführt, gerade die längere Aufrechterhaltung einer kritischen Gehirnkonzentration erst zu den tödlichen Schädigungen führt.

Zusammenfassung

Es wurde über einen Todesfall infolge Paraldehydaufnahme bei einer 44jährigen Schizophrenen berichtet. Diese verstarb $18\frac{1}{2}$ Std nach Trinken aus einer Flasche mit reinem Paraldehyd. Die Verteilung des Paraldehyds in der Leiche konnte mit Hilfe einer etwas modifizierten Methode zur Milchsäurebestimmung von LANG und PFLEGER studiert werden. Der höchste relative Gehalt fand sich im Blut mit 173 mg-%, dann folgten, vom Magen abgesehen, die Werte von Niere und Lunge, was die hohe Ausscheidungsquote der Lunge auch beim Menschen zahlenmäßig beweist. Die Gehirnkonzentration war auch bei unserem Fall gegenüber dem Blut wesentlich geringer. Die gefundenen Werte wurden zu den spärlichen Angaben der Literatur über Ergebnisse von Tierversuchen in Beziehung gesetzt, mit denen sie in guter Übereinstimmung stehen. Es wurde darauf hingewiesen, daß eine Paraldehydvergiftung bzw. Überdosierung in jedem Falle ernst genommen werden sollte.

Literatur

BALAZS, J.: Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle 2, 151 (1931). — BAU, ST.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 13, 337—352 (1929). — DEFENDORF, J. H.: Amer. J. Med. Sci. 1939, 197. — FIGOT, P. P., CH. H. HINE u. E. L. WAY: Acta pharmacol. (Kobenh.) 8, 290—304 (1952). — FLACH, H.: Psychiatr.-neur. Wschr. 1926, 317 bis 318. — HARRER, G.: Beitr. gerichtl. Med. 18, 152—153 (1949). — JANASCH, H., u. F. X. MAYER: Beitr. gerichtl. Med. 19, 64—77 (1952). — KOTZ, S., G. B. ROTH and W. A. RYON: J. Amer. Med. Assoc. 110, 2145 (1938). — LANG u. PFLEGER: In HINSBERG-LANG, Med.-Chemie, 2. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1951. — LEVINE, H., A. J. GILBERT and M. BODANSKY: J. of Pharmacol. 67, 299—306 (1939). — SCHNEIDER, PH.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 28, 256—258 (1937). — SHOOR, M.: J. Amer. Med. Assoc. 117, 1534—1535 (1941). — SOLMS, W.: Wien. Arch. f. Psychol. 4, H. 3 (1954). — WÖLKART, N.: Wien. Arch. f. Psychol. 4, H. 3 (1954).

Dipl.-Chem. Dr. med. O. PRIBILLA,

Inst. für gerichtliche und soziale Medizin, Kiel, Hospitalstr. 42

Aus der Städtischen Kinderklinik Oldenburg in Oldenburg
(Leitender Arzt: Dozent Dr. med. habil. H. A. SIMON)

„Vergiftung“ mit Reserpin bei einem Kleinkind

Von

FRIEDRICH KAYSER

(Eingegangen am 19. März 1956)

Kürzlich gelangte bei uns ein 2,2 Jahre altes Mädchen zur Aufnahme, aus dessen Anamnese folgendes hervorging: Das aus einer gesunden Familie stammende, normal entwickelte, nie krank gewesene Kind hielt sich am Vormittag des Einweisungstages im elterlichen Hause etwa $\frac{1}{2}$ Std lang bei Untermietern, zwei 70jährigen Frauen, auf. Es kam zum Mittagessen zur Mutter zurück und nahm seine Mahlzeit, die aus Fleisch, Kartoffeln und Karotten bestand, mit gutem Appetit. Kurz darauf — die Mutter hatte schon eine sonst nicht beobachtete Rötung im Gesicht ihrer Tochter festgestellt, die sie zunächst aber nicht weiter beunruhigte — meldete sich eine der Untermieterinnen und berichtete der Mutter aufgeregt, daß aus einer Originalpackung mit 20 Tabletten „Sedaraupin“ (Herstellerfirma: C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof), die wegen hypertonerischer Beschwerden verordnet worden war und morgens noch fast voll war, mindestens 15 Tabletten fehlten. Jetzt erst gab die Mutter mehr auf die Gesichtsröte des Mädchens obacht, die inzwischen noch zugenommen hatte und nun schon mit einem Aufgedunsensein kombiniert war. Die Mutter verabreichte dem Kind, das noch voll und ganz ansprechbar war, Milch und begab sich dann mit ihm zum nächsten praktischen Arzt, der die sofortige Einweisung in unsere Klinik veranlaßte.

Nach der Einnahme der Tabletten waren längstens 2 Std vergangen, als das Mädchen bei uns eintraf. Es bot folgendes Bild: Guter EZ., Gewicht 16,4 kg. Keine Bewußtseinstrübung, Gang etwas unsicher. Gesicht sehr aufgedunsen und stark gerötet. Nasenspitze fühlte sich etwas kalt an. Stärker ausgekühlten waren die Extremitäten. Die Haut des Rumpfes war ebenfalls stärker gerötet. Arme und Beine waren von dieser Rötung fast ganz ausgenommen. Die Conjunctiven boten eine stärkere Gefäßzeichnung. Mund- und Wangenschleimhaut waren unauffällig. Die Atmung war frei. Herz und Lungen o. B. Puls 100/min, gut gefüllt. Abdomen o. B. Neurologisch war ein sehr lebhaftes Verhalten der PSR und ASR auffällig. Keine pathologischen Reflexe. Pupillenreaktionen normal. Hirnnerven o. B. Temperatur 38°.

Die von der Mutter mitgebrachte Tablettenschachtel hatte 20 Tabletten Sedaraupin (Reserpin „Boehringer“) à 0,2 mg enthalten. Demnach dürfte das Kind mindestens 3,0 mg der wirksamen Substanz zu sich genommen haben. Bei der unverzüglich vorgenommenen Magenspülung wurden größere Mengen unverdauter Speisereste herausgebracht. Tablettreste fanden sich nicht mehr darin. Durch den noch liegenden Magenschlauch wurde eine 10%ige Magnesiumsulfatlösung mit einer Tierkohleaufschwemmung instilliert. Während der Magenspülung entleerte die kleine Patientin zum dritten Male nach der Tabletteneinnahme Stuhl. Sie hätte sonst höchstens jeden 2. Tag Stuhlgang gehabt. Da die Magenspülung für das Kind sehr anstrengend und der Puls frequenter und weicher geworden war, verabfolgten wir 0,5 cm³ Coffein. RR 110/60. Das Mädchen verhielt sich ruhig und schlief in der folgenden Nacht ruhig und ungestört. Rötung und Schwellung des Gesichts waren am nächsten Tage schon erheblich zurückgegangen, aber doch noch deutlich nachweisbar, um bis zum Abend völlig zu verschwinden. Temperatur normal. Die Extremitäten fühlten sich warm an. Ein besonderer Befund konnte sonst nicht mehr erhoben werden. RR 105/60. Blutbild und Urin ohne jede krankhafte Veränderung. Gewicht nach 2 Tagen 15,5 kg. Die Differenz zum Aufnahmegericht dürfte auf die Ausschwemmung von Ödemen zurückzuführen sein. Die Durchfälle hielten noch bis zum 4. Tage an, um sich auf die eingeleitete diätetische Behandlung dann rasch zu bessern. Entlassung des Kindes am 7. Tage. Kein Fieber. RR 95/60.

Dieser Fall erscheint uns deshalb in der vorliegenden ausführlichen Form mitteleinswert, da einerseits ähnliche Vergiftungsfälle bei Kindern unseres Wissens im deutschsprachigen Schrifttum bisher nicht veröffentlicht worden sind und zum anderen in unserem Falle trotz der für ein Kleinkind beträchtlichen Menge echte toxische Vergiftungsscheinungen nicht aufgetreten sind. Unsere Beobachtungen decken sich mit denen, die von PLUMMER, SCHNEIDER, TRAPOLD und BARRETT bei einem 20 Monate alten Jungen gemacht wurden, der 200 mg(!) Reserpin in einem unbewachten Augenblick zu sich nahm. Diese enorm hohe Dosis führte ebenfalls zu einer generalisierten Hautrötung, die 3 Tage anhielt. Der Puls war 2 Std nach der Einnahme beschleunigt, die Temperatur auf etwa 40° erhöht. Das Kind schlief während der ersten 48 Std mehr als gewöhnlich, war aber durchaus erweckbar, so daß es seine Mahlzeiten regelmäßig einnehmen konnte. Innerhalb kurzer Zeit waren alle Erscheinungen folgenlos abgeklungen. Ausgesprochene Vergiftungen sind auch bei Erwachsenen bisher nicht beschrieben worden. Selbst hohe Dosierungen von 8 mg und mehr werden schadlos vertragen. Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Mattigkeit und Neigung zu Durchfällen sind meist nur vorübergehender Art und lassen sich dank der exakten Dosierbarkeit des Medikaments vermeiden (LEUTSCHAFT; RIEPPEL; HÜBNER, SCHETTLER und STEIN; MÜLLER, SCHLITTLER und BEIN; DAMM und TRAUTNER u. a.).

Unser Fall zeigt aber, daß die Verträglichkeitsgrenze bei Kindern ziemlich niedrig liegt, die vagotropen Effekte des Reserpins sich also schon bei einer Einzeldosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht erheblich

potenzieren können. Bei den sog. Vergiftungsscheinungen steht eine intensive Hautrötung im Vordergrund, die sehr wahrscheinlich auf einer Capillarlähmung beruht und ebenso rasch reversibel ist wie die anderen Begleitsymptome, von denen in erster Linie Diarrhoeen hervorzuheben sind.

Literatur

DAMM, G., u. H. TRAUTNER: Dtsch. med. Wschr. 1954, 39. — HÜBNER, K., G. SCHETTLER u. E. STEIN: Dtsch. med. Wschr. 1955, 47. — KLEINSORGE u. WITTIG: Medizinische 1954, 1086. — LEUTSCHAFT, R.: Med. Klin. 1955, 1906. MEYER-LEDDIN, H.-J.: Med. Klin. 1954, 295. — MÜLLER, J. M., E. SCHLITTLER u. H. J. BEIN: Experientia (Basel) 1952, 338. — PLUMMER, SCHNEIDER, TRAPOLD und BARRETT: Ann. New York Acad. Sci. 59, 8. — RIEPPEL, F. W.: Dtsch. med. Wschr. 1955, 653.

Dr. med. FRIEDRICH KAYSER, Oldenburg in Oldenburg, Alexanderstraße 35

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. K. WAGNER)

Vergiftung mit Pökelsalz

Von

HANS-JOACHIM WAGNER

(Eingegangen am 15. Dezember 1955)

Im Metzgereigewerbe spielt die kombinierte Verwendung von Natriumchlorid und Natriumnitrit eine nicht unbedeutende Rolle. Im Vordergrund steht hier das Pökelsalz, das laut einer Verordnung vom 31. 10. 40 0,5—0,6% NaNO₂ (RGBI.) enthält.

Es kann nicht wundernehmen, daß der ausgedehnte Gebrauch nitrithaltiger Salze in einem Gewerbezweig der Nahrungsmittelindustrie genügend Gelegenheit zum Auftreten von Zwischenfällen in Form von Vergiftungen geboten hat, wobei im Vordergrund aller Vergiftungsanlässe, soweit sich das nach Durchsicht der einschlägigen Literatur beurteilen läßt, der einer Verwechslung von Nitritsalz mit Kochsalz steht (MOLITORIS).

In zweiter Linie kommen Vergiftungen durch ständigen Kontakt mit dem Pökelsalz in Betracht (SCHULZ).

Auf Grund der Feststellungen bei tödlich verlaufenen Vergiftungen, wird die tödliche Dosis von Natriumnitrit bei Menschen mit 4—6 g veranschlagt (BREINLICH).

Tödliche Vergiftungen allein mit Kochsalz sind naturgemäß selten beobachtet worden, da die hierfür beträchtliche Menge, LEWIN gibt sie mit 250 g an, allenfalls in selbstmörderischer Absicht einverlebt werden kann. Eine sichere Angabe über die bei Menschen tödliche Dosis von Kochsalz konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

Die Beobachtung eines Todesfalles, der, soweit das nachträglich beurteilbar war, auf eine Vergiftung mit Nitrit-Pökelsalz zurückgeführt werden mußte, gab Veranlassung, experimentell die Frage zu überprüfen, inwieweit — bei gleichzeitiger Aufnahme von jeweils nicht tödlichen Mengen von NaCl + NaNO₂ — ein synergistischer Effekt in Betracht zu ziehen ist.

Der beobachtete Sachverhalt stellt sich wie folgt dar: Ein 67jähriger Mann war zur Aushilfe in einer Metzgerei beschäftigt. Während der Frühstückspause bekam er zusammen mit den anderen dort Beschäftigten Wein, Wurst und Brot. Auf einem Tisch stand eine besonders gekennzeichnete Literflasche (Aufschrift: „Pökelsalz“. Die Flasche trug einen roten Gummiring am Flaschenhals). Die Flasche war nach

Aussagen aller Beteiligten bis obenhin mit einer Nitritlösung für Pökelfleisch gefüllt. In der Meinung, daß diese Flasche Wein enthielt, hat der Betroffene in einem unbeobachteten Augenblick offenbar aus dieser Flasche getrunken. Aus den polizeilichen Ermittlungen geht weiter hervor, daß der später Verstorbene kurz nach Wiederbeginn der Arbeit am Wasserhahn mit den Händen Wasser aufnahm, gurgelte, es teils trank und es teils wieder ausspuckte, wobei er die Bemerkung machte: „Au, aber salzig.“ Darauf habe er die Wurstküche, in der das Frühstück eingenommen worden war, verlassen. Vor Erreichen der Tür schwankte er. Unter der halbgeöffneten Tür wurden dann plötzlich 2 Füße beobachtet. Beim Nachsehen fand man den Betreffenden am Boden liegend vor. Er gab keine Antwort mehr und zeigte keinerlei Reaktion. Ein herbeigerufener Arzt veranlaßte sofort seine Einweisung ins Krankenhaus. Dort wurden folgende Symptome bei der Einlieferung festgehalten: Kühle Haut, mit kaltem Schweiß bedeckt. Röchelnde Atmung, weißer Schaum vor dem Mund. Haut und sichtbare Schleimhäute mit cyanotischem Unterton, Pupillen stark mittelweit, frequente oberflächliche Atmung, Herzaktion tachykard, Töne leise, keine Arrhythmie. Die Reflexe an den Extremitäten waren schwach auslösbar. Pathologische Reflexe wurden nicht beobachtet. Kurz nach der Einlieferung bildete sich ein Lungenödem aus und die Atemtätigkeit ließ nach. Nach intravenöser Injektion von Coramin wurde die Atmung vorübergehend besser, und es konnte eine Magenspülung durchgeführt werden. Bereits 20 min nach Einlieferung ins Krankenhaus trat der Tod ein.

Aus der Herzkammer gewonnenes Blut wurde daraufhin einer spektroskopischen Untersuchung unterworfen und Met-Hb nachgewiesen.

Bei der Sektion, die nicht vom Institut durchgeführt wurde, fanden sich an wesentlichen Veränderungen: Der Inhalt der Herzhöhlen bestand aus wenig flüssigen, dunkelroten bis dunkelrot-bräunlichem Blut, Lungenblähung, vorwiegend der Randpartien, geringe Wassersucht der Lungen.

An Nebenbefunden wurden solche gewonnen, die eine ausgeprägte Gefäßsklerose ersichtlich werden ließen.

Anhaltspunkte für einen plötzlichen Tod aus natürlicher Ursache wurden nicht gewonnen. Organteile für eine etwaige chemisch-toxikologische Untersuchung wurden nicht asserviert, desgleichen keine entsprechenden Körperflüssigkeiten.

Dem Institut wurde lediglich die 1 Liter umfassende Flasche eingesandt, aus der angeblich getrunken worden war. In der Flasche befanden sich noch 700 cm³ einer farblosen Flüssigkeit, deren Untersuchung das Vorliegen einer 0,25%igen Natriumnitrit- (quantitative

Bestimmung mit 1/10 n Kaliumpermanganat- und 1/10 n Thiosulfatlösung) und einer 23%igen Kochsalzlösung (Bestimmung mit Silbernitratlösung) ergab.

Eine chemisch-toxikologische Untersuchung der Organteile und der Körperflüssigkeiten der Leiche des Vergifteten wurde bedauerlicherweise weder veranlaßt noch von den Ermittlungsbehörden angeordnet.

Die Ermittlungen und die Sektion haben keine sicheren Anhaltpunkte dafür ergeben, daß eine andere Todesursache als die einer Vergiftung mit NaCl und NaNO₂ angenommen werden kann. Dem Flascheninhalt zufolge, konnten aber höchstens 300 cm³ getrunken worden sein, was der Einverleibung einer Menge von 69 g Kochsalz und 0,75 g Natriumnitrit entspricht. Diese Nitritmenge kann aber nicht ohne weiteres als eine tödliche angesehen werden.

Nachdem die getrunkene Menge mit einer gewissen Sicherheit auf höchstens 300 cm³ bemessen werden konnte, der plötzliche Tod, wie aufgezeigt, aber mit der getrunkenen Pökelsalzflüssigkeit in Zusammenhang gebracht werden mußte, drängte sich die Frage auf: Inwieweit besteht ein Synergismus zwischen Kochsalz und Natriumnitrit?

Die Überprüfung der Frage geschah im Tierexperiment, zu dem Ratten benutzt wurden, da sie nach F. JUNG, hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Substanzen, die eine Met-Hb-Bildung bewirken, in der Mitte zwischen den sehr empfindlichen Katzen und den weniger stark reagierenden Kaninchen stehen.

An etwa 200 g schweren weiblichen Ratten wurde zunächst die DL₅₀ von NaNO₂ bei peroraler Applikation mit der Schlundsonde ermittelt. Sie liegt bei 0,30 g/kg. Der Tod trat danach innerhalb von 20–30 min ein. 5 min nach der NaNO₂-Gabe kam es zunächst zu einem deutlichen Erregungszustand. Nach 10 min wurden klonische Krämpfe und im Endstadium eine deutliche Schnappatmung beobachtet.

Nach dem Tod der Tiere konnte ein außerordentlich hoher Met-Hb-Gehalt im Mittel von 95% (\pm 2%) mittels der Differenzmethode von HAVEMANN ermittelt werden.

Die Angaben von ULRICH und SKTERNOV, wonach die tödliche Dosis von NaCl bei Ratten nach peroraler Gabe bei 8,0 g/kg liegt, konnten mit weiblichen Ratten mit einem Gewicht von je etwa 200 g bestätigt werden. Der Tod der Tiere trat nach 8–12 Std ein. Die Ratten verfielen allmählich, ihre Bewegungen wurden matt und träge. Das Fell war bereits nach 1/4 Std nach Applikation gesträubt.

In weiteren Versuchen wurden 20 Ratten in 2 Gruppen zu je 10 Tiere (weibliche Ratten, Gewicht um 200 g) aufgeteilt. Die Tiere der 1. Gruppe erhielten je die halbe DL₅₀ von NaCl und NaNO₂ (4,0 g/kg und 0,15 g/kg), diejenigen der 2. ein Viertel der DL₅₀ von NaCl und NaNO₂ (2,0 g/kg und 0,075 g/kg).

Sämtliche Tiere der 1. Gruppe gingen nach 10–15 Std ein, wobei am Ende ein Vergiftungsbild entstand, das bei einigen der Tiere dem der reinen NaNO₂-Intoxikation gleich war. Die Mehrzahl der Ratten verfiel ohne besonders auffallende Merkmale, ähnlich wie bei der reinen NaCl-Vergiftung.

Der nach dem Tod der Tiere gemessene Met-Hb-Gehalt lag im Mittel bei 75% (\pm 4%).

Von der 2. Gruppe (je ein Viertel der DL_{50}) verendete lediglich ein Tier. Nach 8tägiger Beobachtungszeit wurde der Versuch abgebrochen, nachdem die Tiere, die anfangs Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme verweigerten, wieder ein offenbar gesundes Verhalten zeigten und das Ausgangsgewicht vor dem Versuch nahezu wieder erreicht hatten.

Um auch hier einen Einblick in das Ausmaß der Met-Hb-Bildung zu bekommen, wurde bei 4 weiteren Ratten die Met-Hb-Konzentration 4 Std nach peroraler Applikation von 0,075 g/kg NaNO₂ bestimmt und hierbei im Mittel 25% (\pm 9%) Met-Hb gefunden.

Auch der bei 4 Tieren beobachtete Rückgang der eingetretenen Met-Hb-Bildung nach gemeinsamer peroraler Applikation von 0,075 g/kg NaNO₂ und 2,0 g/kg NaCl ließ keine Änderung gegenüber den Beobachtungen erkennen, wie sie nach alleiniger Gabe der entsprechenden Natriumnitritmenge gemacht werden konnten. Im Mittel lag die Met-Hb-Konzentration, der gleichfalls 4 Std nach Einverleibung getöteten Tiere bei 23% (\pm 6%). Der Zeitraum von 4 Std wurde gewählt, nachdem die Untersuchungen von G. GELINSKY sowie von F. JUNG und H. REMMER gezeigt haben, daß bis dahin zumindest das Maximum der Met-Hb-Konzentration längst überschritten ist.

Diskussion der Ergebnisse

Die durchgeföhrten Tierexperimente ergaben zwar keine Anhaltpunkte für das Vorliegen eines Synergismus zwischen NaCl- und NaNO₂-Wirkung, wohl aber den Beweis eines eindeutigen Additionseffektes (Versuchsgruppe 1).

Inwieweit für den menschlichen Organismus andere Verhältnisse gelten, muß dahingestellt bleiben, nachdem exakte Angaben, insbesondere über die für den Menschen geringste tödlich-wirkende Dosis von Kochsalz, in der Literatur unseres Wissens nicht verankert sind. Geht man von der offenbar mehr oder weniger angenommenen tödlichen Menge von 250 g NaCl aus und berücksichtigt, daß 4—6 g NaNO₂ gleichfalls als tödliche Dosis zu veranschlagen sind, dann muß auf Grund des beobachteten Vergiftungsfalles, trotz der mangelhaften Befundunterlagen, ein Synergismus zwischen NaCl- und NaNO₂-Wirkung, zumindest für den menschlichen Organismus als wahrscheinlich angesehen werden, da im vorliegenden Fall offenbar nur 69 g Kochsalz und 0,75 g Natriumnitrit aufgenommen wurden, die in der Lage waren, innerhalb weniger Minuten Bewußtlosigkeit und bereits nach 1 Std den Tod herbeizuführen. Bei Würdigung der Kenntnisse über NaCl auf der einen und von NaNO₂ auf der anderen Seite muß festgestellt werden, daß es beim Zusammenwirken beider Substanzen, in Form einer hypertонischen Lösung, möglicherweise nur zu einer Verstärkung des NaNO₂-Effektes kommt. Die hypertonische Kochsalzlösung (hier 23% ig), die zweifellos in der Lage ist, eine akute Schädigung der Zellen der Magenschleimhaut hervorzurufen, könnte insofern als ein „Schrittmacher“ für die ungewöhnlich stark und rasch sich bemerkbar machende NaNO₂-Wirkung angesehen werden, da durch die Schädigung der Magenschleimhautzellen

ein außerordentlich schneller Übertritt des gleichzeitig zugeführten NaNO_2 in die Blutbahn und damit eine massive augenblickliche Wirkung sehr wohl vorstellbar wäre.

Als gewisse Bestätigung für diese Auffassung kann die Tatsache gelten, daß Natriumnitrit allein genommen verhältnismäßig schwer resorbiert wird und die Wirkung niemals so rasch einsetzt, wie im vorliegenden Fall beobachtet werden konnte.

Eine Erhöhung der Met-Hb-Konzentration durch Zusammenwirken von NaNO_2 und NaCl war nicht zu erwarten und konnte auch nicht beobachtet werden.

Literatur

BREINLICH, J.: Pharmaz. Z. halde Dtschld 94, 293 (1955). — GELINSKY, G.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 1951, 460—464 (1940). — HAVEMANN, R.: Klin. Wschr. 1940, 503 ff, 1183 ff. — JUNG, F.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 195, 209 (1940). — JUNG, F., u. H. REMMER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 206, 459—474 (1949). — LEWIN, L.: Gifte und Vergiftungen, 4. Ausgabe, S. 224. Berlin 1929. — MOLITORIS, H.: Vjschr. gerichtl. Med. 3. F. 43, 2. Suppl.-H., 289 (1912). — R. G. Bl. I, S. 1470 (Verordnung v. 31. X. 1940). — SCHULZ, O.: FÜHNEE-WIELANDS Sig Vergift.fälle, Abt. B 47 (1935). — ULRICH, J. L., u. V. A. SKTERNOV: J. of Pharmacol. 35, 1 (1929). Zit. nach HEFFTER.

Dr. med. HANS-JOACHIM WAGNER, Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Mainz, Stadtkrankenhaus

Aus dem Bayerischen Landeskriminalamt München

Zur Kenntnis der Vergiftung mit dem Schädlingsbekämpfungsmittel Potasan G

Von

S. BERG, E. KUCHINKE und K. FISCHER

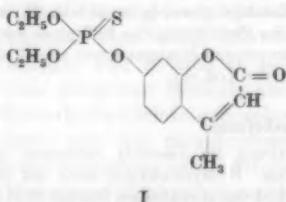
Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Dezember 1955)

Nach den zahlreichen E 605-Vergiftungen der letzten Jahre wurden in der jüngsten Zeit nunmehr auch Todesfälle nach Aufnahme von Insekticiden beobachtet, deren Wirkstoff eine neuartige Kombination des bekannten Thiophosphorsäureesters darstellt (z. B. Systox usw.). Über Vergiftungsfälle durch „Potasan G — flüssig —“, ein von den Farbenfabriken Bayer herausgebrachtes Spritzmittel zur Bekämpfung speziell des Kartoffelkäfers, wurde unseres Wissens bisher noch nicht berichtet.

Das Potasan G — flüssig — (Handelsname) setzt sich aus 3 Substanzen — Potasan, Gammexan und Emulgator — zusammen. Der Emulgator dient wie etwa beim E 605 zur besseren Verteilung des Präparates in der wässrigen Spritzflüssigkeit.

Die wirksamen Komponenten des Präparates sind einmal das bekannte Gammexan (II; γ -Hexachlorcyclohexan; Lindane) und zum anderen Potasan, das einen 4-Methyl-7-oxycumarin-thiophosphorsäure-diäthylester darstellt (I); der Thiophosphorsäureester besitzt anstelle des p-Nitrophenols beim E 605 einen 4-Methyl-7-oxy-cumarin-Rest (Methylumbelliferon).



I



II

Potasan G — flüssig — ist eine braune, übelriechende Flüssigkeit, die beim Versetzen mit Wasser eine milchige Emulsion ergibt. Das Präparat enthält 40% Cumarin-thiophosphorsäureester. Neben diesem flüssigen Präparat ist noch ein Potasan-Staub im Handel, der kein Gammexan enthält.

Die Dosis letalis für Potasan G — flüssig — wird mit 40 mg/kg Ratte peroral angegeben.

Der Cumarinthyiophosphorsäureester stellt eine braune, übelriechende Flüssigkeit dar, die einen Schmelzpunkt von 36° C und einen Siedepunkt von 160°/0,01 mm besitzt. Ihr LD₅₀-Wert beträgt für die Ratte 15 mg/kg, d. h. die Substanz besitzt die gleiche Toxicität wie E 605.

Wir hatten unlängst Gelegenheit, einen Todesfall nach Einnahme von Potasan in selbstmörderischer Absicht zu untersuchen, wobei die Aufgabe insbesondere darin bestand, eine geeignete Nachweismethode für diese neue Wirkstoffkombination zu finden; pharmakologische Gesichtspunkte, wie etwa eine Aussage über Anreicherung und Verteilung in den Organen, mußten dabei in den Hintergrund treten.

A. Umstände und klinischer Verlauf der Vergiftung

Der 29jährige Rudolf Gl. lebte, obwohl gelernter Schuhmacher, auf dem Bauernhof seines Bruders, wo er in der Wirtschaft mithalf. Gl. war Epileptiker und hatte in letzter Zeit unter gehäuften Anfällen, jeweils gefolgt von depressiver Verstimmung, zu leiden. Nachdem er schon wiederholt Selbstmordabsichten geäußert hatte, versuchte er zunächst zur Zeit des Hopfenspritzens, sich mit Metasystox zu vergiften. Wahrscheinlich, weil er eine zu geringe Dosis des — bereits zum Gebrauch verdünnten — Giftes genommen hatte, oder weil dasselbe, da man ihn bei der Einnahme überrascht hatte, durch alsbaldige Magenspülung noch rechtzeitig entfernt worden war, blieb der beabsichtigte Erfolg aus. Offenbar durch diese Erfahrung zu einem Wechsel bewogen, beschaffte sich Gl. nun eine 150 g-Flasche „Potasan G“ — flüssig — und nahm daraus am 2. 8. 55 gegen 9.30 Uhr mittels eines 50 cm²-Systox-Meßbechers eine nicht genau bekannte Menge, vermutlich rund 20 g, zu sich. Mit dem Ruf „Jetzt hab ich meinen Tod genommen!“ alarmierte er die Familie, verwehrte dem sofort herbeigerufenen Arzt jedoch jede Hilfsmaßnahme. Dieser traf Gl. auf einem Sofa liegend an; der Patient machte zunächst einen recht frischen, unbeeinträchtigten Eindruck; nach wenigen Minuten trat ein epileptischer Anfall mit nachfolgender Bewußtlosigkeit auf. Beim Transport in das benachbarte Kreiskrankenhaus erwachte der Patient wieder und suchte sogar noch den Arzt an der Fortsetzung der Fahrt zu verhindern; unter wiederholtem Erbrechen, neuerlichen Krämpfen und Kotabgang wurde er jedoch kurze Zeit später zunehmend somolent und bot bei der Einlieferung das Bild eines schweren Kreislaufkollapses. Trotz Magenspülung, Atropin und Analgetics trat um 10.15 Uhr, also $\frac{3}{4}$ Std nach der Einnahme des Giftes, der Tod ein.

B. Sektionsbefund¹

(Auszugsweise): Livid-rötliche Verfärbung des Gesichts, zahlreiche punktförmige Blutaustritte in den Conjunctiven. Ecchymosierung auch der serösen Häute des Brustraumes. Die Muskulatur und das allenthalben flüssige Blut zeigen ein etwas helleres Rot als gewöhnlich. In der Lufttröhre reichlich braunrötlicher, zäher Schaum; die Schleimhaut von zahlreichen bis nahezu erbsengroßen Blutaustritten unterlaufen. Beide Lungen enorm gestaut, ödematos und gebläht. Der Magen mäßig gefüllt mit gelblich-bräunlichem, flüssigem Speiseinhalt, an dem ein starker knoblauchartiger Geruch wahrzunehmen ist. Die Speiseröhren- und

¹ Sektion durchgeführt von Med.-Rat Dr. HUEBER, Landshut.

Magenschleimhaut ohne Auffälligkeit. Die Darmschlingen geblättert; Zwerchfellstand beiderseits in Höhe der 4. Rippe. Der Dünndarm samt Inhalt unauffällig; Dickdarminhalt flüssig, erbsenbreiartig, Schleimhaut graugelblich.

C. Histologischer Befund

Lunge: Die Alveolarbezirke vielfach stark ausgeweitet mit Ausziehung und stellenweise Einriß von Alveolarsepten, teilweise von acidophiler zellarmer Ödemflüssigkeit erfüllt. Vereinzelt kleine peribronchiale Infiltrate. Bronchien selbst frei. Stärkste venöse und capilläre Hyperämie. — *Herz:* Herdförmig feintropfige Verfettung von Muskelfasern. — *Niere:* Herdförmig geringfügige feintropfige Verfettung von Tubulusepithelien; Glomeruli verbreitet kollabiert; venöse und capilläre Hyperämie. — *Leber:* feintropfige zentrale Verfettung; in den Läppchenzentren vielfach deutlich schwächere Kernfärbung, körnige Entmischung des Protoplasmas und pericapilläres Ödem mit breiter Eröffnung der Dussischen Räume; peripher findet sich stellenweise Lipofuscin-Einlagerung. — *Gehirn:* Maschige Auflockerung der Gliastruktur durch Einlagerung von Ödemflüssigkeit. Besonders im Bereich der Stammganglien finden sich vereinzelt kleine Diapedesis-Blutungen mit ringförmiger Füllung der perivasculären Räume mit frischen Erythrocyten. Vereinzelt sieht man auch schmale adventitelle Infiltrate mit vorwiegend lymphoidzelligen Elementen im Bereich präcapillärer Arterien.

Histologische Diagnose. Akutes Emphysem, Ödem und Stauungshyperämie der Lungen neben subakuter herdförmiger Peribronchitis; geringfügige, eben beginnende Parenchymverfettung an Niere und Herz, schon deutlicher an der Leber — hier mit beginnender Parenchymabschädigung — neben einer braunen Atrophie; Hirnodem mit toxischer Gefäßwandschädigung und kleinsten Diapedesisblutungen besonders im Bereich des Hirnstamms.

D. Chemisch-toxikologische Untersuchungen

1. *Zur Chemie des Potasan G — flüssig* —. Die Literatur weist unseres Wissens bisher keine Arbeit auf, in der über eine Ausmittlung von Potasan G — flüssig — berichtet wird. Lediglich über den Nachweis des Gammexans in Organteilen ist bereits mehrfach berichtet worden, so daß auf eine Wiederholung der diesbezüglichen Methodik verzichtet werden kann.

Da die Isolierung und Identifizierung des Gammexans aus dem Organmaterial zwar einen Hinweis auf, aber keinen Nachweis für das Vorliegen von Potasan G — flüssig — dargestellt hätte, mußte nach einer geeigneten Methode gesucht werden, die es gestattet, auch den Oxymethylcumarin-thiophosphorsäureester (Potasan) nachzuweisen. Betrachtet man die Strukturformel (I) des Esters, so zeigt sich, daß bei der Verseifung neben Äthylalkohol der 4-Methyl-7-oxy-cumarin-Rest (Methylumbelliferon) abgespalten wird; danach darf angenommen werden, daß sich auch im menschlichen Körper analog der p-Nitrophenol-Abspaltung aus E 605 dieses Cumarinderivat in freier oder an andere Substanzen gebundener Form neben dem Potasan vorfinden wird. Die Bestimmung des Äthylalkohols, der Phosphorsäure und des Schwefels wäre natürlich ebenso wie bei E 605-Vergiftungen kein

Nachweis für das Vorliegen von Potasan bzw. eines Thiophosphorsäure-äthylesters. Abgesehen von der wohl nur in den seltensten Fällen möglichen Isolierung des reinen Potasans sowie seiner Identifizierung durch den sehr tiefliegenden Schmelzpunkt von 36° C und eventuelle Reaktionen, mußte also das Hauptaugenmerk auf die Cumarinesterkomponente gerichtet werden.

Die Cumarine sind Lactone, die sich aus der Orthokondensation eines Benzolringes mit einem α -Pyrrolring ableiten. 4-Methoxycumarin ist analytisch betrachtet sowohl an der phenolischen Hydroxylgruppe des Benzolringes als auch an der Ketogruppe des Pyronringes einigen Reaktionen zugänglich. In der forensischen Analytik dürfte jedoch die Darstellung eines Äthers, Oxims, Hydrazons usw. nur in den allerwenigsten Fällen möglich sein. Der Schmelzpunkt des Methylmethoxycumarins liegt bei 185° C und gibt einen Beweis für das Vorliegen dieser Substanz. Außerdem wird als allgemeine Reaktion bei manchen Cumarinnderivaten die Fluoreszenz in alkalischer Lösung angegeben.

Da für die Bearbeitung des vorliegenden Falles keine Unterlagen über die Ausmittelung, Reaktionen usw. des Potasans und Oxymethylcumarins zur Verfügung standen, wurde eine Originalflasche Potasan G — flüssig —, sowie eine Probe Potasan-Staub zu Vergleichszwecken herangezogen.

2. Versuche mit Potasan G — flüssig —. In der Annahme, daß die wirksame Komponente des Potasan G — flüssig — eine ähnliche Wasserdampfflüchtigkeit wie das E 605 aufweist, wurde das Präparat zuerst im Wasserdampfstrom destilliert. Im Destillat zeigten sich nach kurzer Zeit Kristalle. Das Destillat wurde mit Benzol ausgeschüttelt und die benzolische Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Benzols blieb ein Rückstand von weißen Nadeln, die mit geringen Mengen öliger Substanz verunreinigt waren. Die feste Substanz wurde umkristallisiert und zeigte nach Sublimation auf dem Kofler-Heiztisch einen Schmelzpunkt von 111—114° C. Beim Verkochen dieser Substanz mit Natronlauge trat eine positive Reaktion auf Chlorionen mit Silbernitrat auf. Wie die quantitative Bestimmung des abgespaltenen Chlors zeigte, handelte es sich hierbei um Hexachlorcyclohexan. Der Schmelzpunkt bewies ebenfalls das Vorliegen dieser Substanz.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde mit Chloroform extrahiert und nach dem Trocknen das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand war von öliger Beschaffenheit. Beim Aufnehmen des Öles in Wasser fiel kristallisiertes Hexachlorcyclohexan aus, das durch Filtration abgetrennt wurde. Die Wasserdampfdestillation zeigte also, daß zwar ein Teil des Hexachlorcyclohexans abgetrennt werden kann, daß aber ein Rest Gammexan neben dem Emulgator und dem Potasan im Rückstand bleibt.

Wie bereits erwähnt, geben verschiedene Cumarinderivate mit verdünnter Lauge unterschiedliche Fluoreszenz. Auf Grund dieser Tatsache

wurde das Potasan G — flüssig — mit verdünnter Natronlauge versetzt, wobei eine durch die braune Farbe etwas verdeckte blaue Fluoreszenz auftrat, die unter der Quarzlampe ein intensiv kornblumenblaues Leuchten ergab. Auch im sauren Medium war eine, wenn auch vergleichsweise schwächere Fluoreszenz als im Alkalischen zu beobachten, die allerdings stärker hervortrat als beim Originalprodukt. Da Gammexan diese Reaktion nicht gibt, war hierdurch ein Kriterium geschaffen, welches den Thiophosphorsäureester anzeigen. Die Fluoreszenz war bei $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ noch eindeutig erkennbar.

Da der Siedepunkt des Potasans mit $160^\circ/0,01 \text{ mm}$ angegeben wird, wurde versucht, den Wirkstoff durch Hochvakuumdestillation abzutrennen. Bei der Destillation sublimierte zuerst Hexachlorcyclohexan über. Nachdem das Gammexan bei $130^\circ/0,01 \text{ mm}$ restlos entfernt war, destillierten bei $158^\circ/0,01 \text{ mm}$ nur wenige Tropfen einer hellgelben, ölichen Flüssigkeit, so daß die Badtemperatur weiter gesteigert werden konnte. Ab 180° C trat eine starke violette Färbung auf und ab 200° C zersetzte sich die Flüssigkeit im Destillierkolben. Trotz wiederholten Versuches konnte auf diesem Wege keine größere Menge reinen Potasans erhalten werden.

Es wurde nun eine Trennung der 3 Komponenten des Potasans G — flüssig — durch chromatographische Adsorption an saures Aluminiumoxyd (WOELM) versucht. Durch die benzolfeuchte Adsorptionssäule (Durchmesser 13 mm, Länge 750 mm) ließen wir eine benzolische Lösung des Präparates laufen und verfolgten die Wanderung des Potasans mit der Quarzlampe, da es sich von den anderen Substanzen durch seine blaue Fluoreszenz differenzierte. Im oberen Teil der Säule schied sich der Emulgator in einer starken braunen Zone ab. Anschließend zeigte sich eine scharf begrenzte breite Zone des Thiophosphorsäureesters, während sich das Gammexan im Durchlauf nach Verdampfen des Lösungsmittels wiederfand. Abschließend wurde noch reines Benzol durch die Säule geschickt, wobei Reste des Hexachlorcyclohexans entfernt wurden und sich die Zonen der beiden anderen Komponenten verbreiterten. Nach Zerlegung der Säule wurden die einzelnen Zonen mit Äther eluiert. Der Extrakt des Potasans gab mit Natronlauge eine kornblumenblaue Fluoreszenz, die mit der Quarzlampe noch stärker hervortrat, während der Emulgator eine durch Natronlauge nicht beeinflußbare geringe blaustrichige Fluoreszenz nur unter der Quarzlampe zeigte. Die chromatographischen Versuche gaben auch mit anderen Lösungsmitteln sowie mit Aluminiumoxyd nach BROCKMANN keine besseren Ergebnisse. Das auf diese Weise dargestellte Potasan zeigte in einem Destillationsversuch die gleichen Erscheinungen wie im oben angegebenen Falle, d. h. es traten ab 200° C die gleichen Zersetzung unter vorhergehender Violettfärbung auf. Die Versuche mit

saurem Aluminiumoxyd zeigen, daß eine sehr gute Trennung der Komponenten erzielt werden kann, so daß die Reindarstellung des Potasans aus Organteilen möglich erscheint.

3. *Versuche mit Potasan-Staub.* Der Potasan-Staub enthält neben einer Trägersubstanz nur den Oxymethyleumarin thiophosphorsäurediäthylester, so daß die Isolierung des Wirkstoffes wesentlich einfacher als aus flüssigem Potasan G durchzuführen war. Der Staub wurde mit Äther erschöpfend extrahiert und das Lösungsmittel verdampft. Als Rückstand blieb ein hellbraunes Öl. Nach Abkühlen mit Eiswasser kristallisierte die ganze Masse aus. Auf dem Kofler-Heiztisch hatte das Produkt einen Schmelzpunkt von 34—36° C. Beim Versetzen mit verdünnter Natronlauge trat die bereits beschriebene blaue Fluorescenz auf. Sowohl mit dem durch chromatographische Adsorption gewonnenen als auch mit diesem Produkt wurden nun verschiedene, in der Toxikologie übliche, Reaktionen ausgeführt. Es zeigte sich, daß mit konzentrierter Schwefelsäure, Formaldehyd/Schwefelsäure, DRAGENDORFF^s, MANDELLINS, MILLONG Reagens usw. keine Fällungs- oder Farbreaktionen auftreten. Als einzige Reaktion bleibt demzufolge bisher die Fluorescenz, die allerdings sehr empfindlich ist.

Da bei der Verseifung des Potasan G — flüssig — die Abtrennung des Emulgators auf erhebliche Schwierigkeiten stößt, wurde nun das Potasan — gewonnen aus Potasan-Staub — mit n/10 alkoholischer Kalilauge verseift und die Lösung aufgearbeitet. Neben geringen Verunreinigungen wurde ein kristallisiertes Produkt erhalten, das durch Vakuumsublimation rein dargestellt werden konnte. Der Schmelzpunkt lag auf dem Kofler-Heiztisch bei 184—185° C, wobei ein Teil ab 135° sublimierte. Mit verdünnter Natronlauge gab die Substanz eine kornblumenblaue Fluorescenz, die beim Kochen rötlichgelb und bei Zusatz von Chloroform und nochmaligem Erhitzen violettrot wurde. Es handelte sich demzufolge um reines 4-Methyl-7-oxycumarin.

4. *Spektralphotometrische Untersuchungen der isolierten Substanzen.* Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung der isolierten Substanzen wurde in der spektralphotometrischen Auswertung ihrer Absorptionskurven gesehen. Die Messungen wurden mit dem Spektralphotometer mit Monochromator M 4 Q der Fa. Zeiss-Opton in Hexan, das sich als geeignetes Lösungsmittel erwies, bei einer Schichtdicke von 10 mm durchgeführt. In Abb. 1, 1 ist die Absorptionskurve des Potasan G — flüssig — wiedergegeben. Sie besitzt ein ausgeprägtes Maximum bei 315 m μ und ein Minimum bei 295 m μ . Ab 280 m μ zeigt die Kurve nach einem Knick einen flachen Anstieg¹. Vergleicht man hierzu Abb. 1, 3

¹ Bei Wellenlängen unter 270 m μ muß bereits mit großer Spaltbreite gearbeitet werden. In diesem Teil der Kurven ist daher die Meßgenauigkeit beeinträchtigt.

des Potasans, das aus dem Staub extrahiert wurde, zeigt sich das gleiche Maximum bei $315 \text{ m}\mu$ und ein Minimum bei $295 \text{ m}\mu$. Dann holt die Kurve steil ansteigend zu einem nach kürzeren Wellen verschobenen Maximum aus, das indessen nicht mehr gemessen werden konnte. Demgegenüber weist die Absorptionskurve 1, 2 des destillierten Potasans, die ebenfalls das gleiche Maximum bei $315 \text{ m}\mu$ und das Minimum bei $295 \text{ m}\mu$ aufweist, bereits bei $280 \text{ m}\mu$ ein zweites ausgeprägtes Maximum auf. Wie der Kurve 1, 4 zu entnehmen ist, ist auch die Kurve des Methyloxycumarins durch ein Maximum bei $315 \text{ m}\mu$ und ein Minimum bei $295 \text{ m}\mu$ gekennzeichnet. Von $280 \text{ m}\mu$ bis $270 \text{ m}\mu$ verläuft die Kurve jedoch waagrecht, um dann abzufallen.

Ohne derzeit auf Einzelheiten in den Kurven eingehen zu wollen, ergibt sich in allen Fällen ein ausgeprägtes Maximum bei $315 \text{ m}\mu$ und ein Minimum bei $295 \text{ m}\mu$. Das reine Methyloxycumarin zeigt außerdem bei $280 \text{ m}\mu$ einen Knick und verläuft bis $270 \text{ m}\mu$ in einer Geraden. Vielleicht bedeutet diese Feststellung ein Kriterium für diese Komponente, zumal sich dieses Absorptionsverhalten auch in den Kurven 1 und 2 widerspiegelt, wobei angenommen werden kann, daß ein Teil des Thiophosphorsäureesters bereits verseift vorliegt. Es sei noch auf die Kurve 6 hingewiesen, die nur noch den Knickpunkt bei $280 \text{ m}\mu$ besitzt.

Diese Kurve kommt einem ölichen Produkt zu, das bei Verseifung von Potasan mit 20%iger Natronlauge liminiert werden konnte und nach der Aufarbeitung im Hexan aufgenommen wurde. Kristallisiertes Methyloxycumarin konnte bei dieser Verseifung nicht isoliert werden. Da in dieser Kurve das Maximum bei $315 \text{ m}\mu$ fehlt, darf angenommen werden, daß durch die stark alkalische Lösung eine weitgehende Veränderung des Methyloxycumarins eingetreten ist. Ob hierbei der Lactonring aufgespalten wurde und nun ein Derivat der Cumarsäure vorliegt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

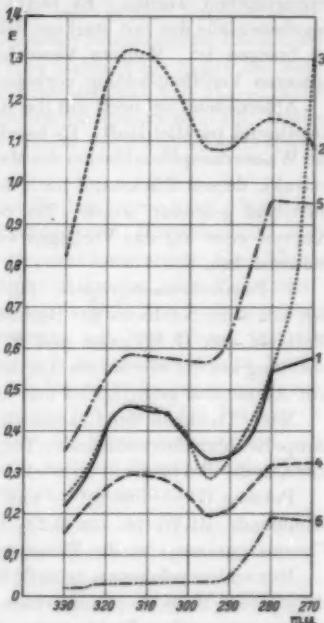


Abb. 1. Absorptionskurven des Potasans und seiner Spaltprodukte. Im übrigen vgl. Text

Die quantitative Auswertung erscheint zwar auf Grund des ausgeprägten Maximums bei $315 \text{ m}\mu$ möglich, jedoch bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um entscheiden zu können, inwieweit die Höhe der Extinktion durch den reinen Potasanwirkstoff bzw. das Verseifungsprodukt Methyloxycumarin bedingt ist. Der Knickpunkt bei $280 \text{ m}\mu$ darf wahrscheinlich nur dem Cumarinderivat und nicht dem Potasan zugeschrieben werden. Es bleibt hierbei die Frage offen, inwieweit gegebenenfalls das mit starkem Alkali verseifte Produkt in Abrechnung zu bringen ist. Weitere Versuche in dieser Richtung müssen einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben.

Abschließend sei noch auf die Kurve 5 hingewiesen, die der Kurve 1 annähernd parallel läuft. Es handelt sich um den aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation des Magens von Gl. gewonnenen Chloroformextrakt, dessen Rückstand nach der Aufarbeitung in Hexan aufgenommen und gemessen wurde. Die relativ gute Übereinstimmung beider Kurven weist auf das Vorliegen von Potasan G — flüssig — im Organmaterial hin.

5. Papierchromatographie. Die papierchromatographische Trennung bot sich beim Nachweis der Barbiturate in dem Organextrakt, wobei die Methode von G. HÜBNER und E. PFEIL angewendet wurde. Zur Anwendung kommt hierbei ein Amylalkohol-Butanolgemisch (1:1), welches mit Ammoniak gesättigt ist und als bewegliche Phase dient.

Nach Trocknen des Chromatogramms werden die unter der Quarzlampe hellblau fluoreszierenden Testflecken ausgewertet und anschließend können die Barbiturate entwickelt werden.

Potasan G — flüssig — und Methyloxycumarin weisen übereinstimmende Rf-Werte von 0,23—0,24 auf. Im feuchten Zustand des Chromatogramms ist die Fluorescenz ohne Quarzlampe sichtbar.

Hexachloreyclohexan beeinflußt diese Reaktion nicht. Die Anwendung dieser Methode erlaubt einen Nachweis des Potasans bzw. Methyloxycumarsins neben Barbituraten, die nachträglich in der üblichen Weise durch Besprühen mit Kobaltnitratlösung und Dämpfen in Isopropylamin usw. nachgewiesen werden können. Damit ist ein weiteres Kriterium für den Nachweis der Substanzen gegeben.

6. Chemisch-toxikologische Untersuchung der Organteile des verstorbenen Gl. Zur Untersuchung standen Magen und Darmtrakt mit Inhalt, Leber, Niere, Urin sowie geringe Mengen Blut zur Verfügung.

Im Vorversuch wurden 3 ml Urin mit 0,5 ml 10%iger Natronlauge versetzt, wobei keine Verfärbung auftrat. Unter der Quarzlampe zeigte der Urin die beim Potasan beschriebene kornblumenblaue Fluorescenz. Zum Vergleich wurden mehrere frische und alte Urine von Personen, bei denen Vergiftungen mit Schlafmitteln, E 605, Rauschgiften u. a. vorlagen, ebenfalls dieser Reaktion unterzogen. Außerdem wurden frische

Urine, die verschiedene Barbiturate, Alkaloide und Sulfonamide enthielten, geprüft. In keinem Falle konnte die beschriebene blaue Fluoreszenz unter der UV-Lampe festgestellt werden. Auch Castrix-Giftkörner, deren Wirkstoff eine Pyrimidinverbindung ist, ergaben mit Lauge keine blaue Fluoreszenz.

200 g Magen samt Inhalt wurden einer Wasserdampfdestillation unterworfen; das Destillat wurde 2mal mit Benzol ausgeschüttelt. Nach der Aufarbeitung resultierte ein gelblicher kristallisierter Rückstand von 56,1 mg. Nach Umkristallisieren und Sublimation zeigte die Substanz auf dem Kofler-Heiztisch einen Schmelzpunkt von 112—114° C. Mit Hexachlorecylohexan trat keine Schmelzpunktdepression ein. Durch Umsetzung mit alkoholischer Kalilauge konnte eine entsprechende Menge Chlor abgespalten werden.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde nach Abtrennen der festen Bestandteile nach der Methode von HERSHBERGER und WOLFE mit Chloroform im Extraktionsapparat ausgezogen. Die Chloroformlösung ergab nach der Aufarbeitung eine braune, ölige Flüssigkeit, die geringe Mengen Hexachlorecylohexan enthielt, wie sich in einem Sublimationsversuch zeigte. Beim Versetzen mit Natronlauge trat die übliche blaue Fluoreszenz auf. Oxycumarin konnte aus diesem Rückstand nicht isoliert werden. Ein Teil des Rückstandes ergab in Hexan die in Abb. 1, 5 wiedergegebene Kurve, deren Verlauf der Potasan G-Kurve parallel geht, so daß hierin neben der Fluoreszenzreaktion und Isolierung des Hexachlorecylohexans ein weiterer Beweis für das Vorliegen von Potasan G — flüssig — gesehen werden konnte.

Im Anschluß an diese Untersuchung wurde ein allgemeiner Stas-Otto-Gang durchgeführt, wobei die übliche Methode angewandt wurde. Aus 300 g Organmaterial (Magen und Leber) wurde ein saurer Ätherauszug erhalten, der — mit Aktivkohle und Calciumcarbonat gereinigt — einen Rückstand von 22,3 mg ergab. Das Produkt war gelb und kristallisiert. Mit Natronlauge trat die blaue Fluoreszenz auf. Die Zwikker-Reaktion verlief positiv. Diese Reaktion wird weder vom Potasan noch vom Oxymethylcumarin gegeben. Auf dem Kofler-Heiztisch konnten nach mehrmaligem Sublimieren 2 Fraktionen mit Schmelzpunkten von 173—175° C und 182—185° C erhalten werden. Um das vorliegende Barbiturat identifizieren zu können, wurde eine papierchromatographische Trennung nach G. HÜBNER und E. PFEIL durchgeführt. Nach Herausnehmen des Chromatogramms zeigte sich im feuchten Zustand an einem Punkt deutliche blaue Fluoreszenz, die unter der Quarzlampe intensiv aufleuchtete. Das Produkt hatte einen R_f-Wert von 0,23—0,24. Beim Entwickeln des mit Kobaltsalzlösung getränkten Papiers durch Isopropylamin-dämpfe trat beim R_f-Wert 0,39

die blaue Farbreaktion des Luminals auf. Das Verhältnis der Testflecken vom Luminal zur fluoreszierenden Substanz war etwa 1:3. Der alkalische Äther- und Chloroformauszug hatte einen Rückstand von 3,7 und 4,6 mg. Ein definiertes Produkt sowie eine positive Reaktion auf toxische Substanzen wurde in den ölichen Rückständen nicht erhalten.

Der Rest des Rückstandes (15 mg) wurde nun in benzolischer Lösung analog der bereits geschilderten Methode durch eine saure Aluminiumoxydsäule geschickt. Aus dem fluoreszierenden Teil der Säule konnte nach der Extraktion und Aufarbeitung ein Rückstand von 9,6 mg erhalten werden. Der Schmelzpunkt des aus dieser Aufarbeitung stammenden Rückstandes wurde nach Sublimation bei 184—185° C gefunden. Mit dem aus Potasan dargestellten Methyloxycumarin trat keine Schmelzpunktdepression auf.

E. Nachweis der Cholinesterasehemmung

Auf Grund der über den Wirkungsmechanismus des E 605 bekannten pharmakologischen Daten lag die Vermutung nahe, daß auch bei der Potasan-Vergiftung eine Cholinesterasehemmung an der Giftwirkung beteiligt sein könnte.

Da die bei der Sektion reservierten Gehirnteile in Formalin eingelegt worden waren, schied der von OKINAKA und WIRTH benutzte histo-chemische Nachweis einer Hemmung der Gewebscholinesterase nach KOELLE z. B. in den Stammganglien aus. Wir haben deshalb lediglich Versuche mit den vorliegenden Potasan-Präparaten gemacht.

Als Cholinesteraseträger wurde Blutserum verwendet. Zur Messung der Fermentaktivität diente der Nachweis der Wirkungsminderung einer Standardacetylcholinlösung, deren pharmakologische Auswertung am überlebenden Merrschweinchendarm nach GUGGENHEIM und LÖFFLER erfolgte; als Maß der Cholinesteraseaktivität diente die bis zur 1/1-Durchspaltung einer bekannten Acetylcholinmenge benötigte Zeit. — Es zeigte sich zunächst, daß die Cholinesteraseaktivität einer Serumprobe in vitro bereits durch eine Potasan-Konzentration von 1 γ/cm³ meßbar gehemmt wird; bei 10 γ/cm³ war die Fermentwirksamkeit zu 70%, bei 0,1 mg/cm³ vollständig aufgehoben.

Im Tierversuch wurden einem 260 g schweren Meerschweinchen 0,05 g Potasan intramuskulär verabfolgt. Bereits nach 5 min begann sich die Vergiftung sehr eindrucksvoll zu manifestieren: Das Tier wurde unruhig, richtete sich auf und bog den Kopf zum Nacken zurück; in dieser Stellung trat in der 7. min der erste Krampfanfall mit überwiegender Beteiligung der Streckmuskulatur auf. Aus dem weit geöffneten Maul liefen große Speichel Mengen ab. Nach einer neuerlichen kurzen Phase enormer Hypermotilität (Fluchtverhalten) verfiel das Tier wieder, nun in Seitenlage, in pausenlose, zunächst äußerst heftige,

später allmählich schwächer werdende klonisch-tonische Krämpfe. Der Exitus erfolgte nach 40 min. Das sofort gewonnene Blutserum des Tieres zeigte gegenüber demjenigen eines durch Nackenschlag getöteten Kontrolltieres eine eindeutige Hemmung der Cholinesteraseaktivität (vgl. Abb. 2).

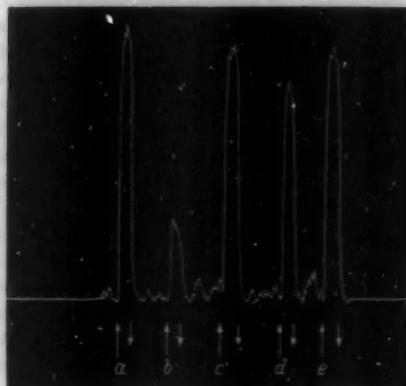


Abb. 2. Hemmung der Serum-Cholinesterase bei Potasanvergiftung. Meerschweinchencolon in Tyrode, Badvol. 30 cm². ↑ Zufuhr der Testlösungen, ↓ Auswaschen. Bei a 0,5 γ Acetylcholin + 0,5 cm² Tyrode; b 0,5 γ Acetylcholin + 0,5 cm² Meerschweinchencontrollenserum; das Acetylcholin ist größtenteils abgebaut; c wie a; d 0,5 γ Acetylcholin + 0,5 cm² Serum des mit Potasan vergifteten Tieres; der Acetylcholinabbau ist fast völlig unterbunden; e wie a und c.

F. Diskussion der Ergebnisse

Nimmt man als Berechnungsgrundlage im Fall Gl. die ausgemittelte Menge von 22,3 mg Extraktionsrückstand (Leber und Niere), so ergibt sich beim Vorliegen eines Anteils von 15 mg Oxycumarin eine Potasanmenge (Wirkstoff) von 6,5 g, bezogen auf einen 70 kg schweren Menschen. Da die Dosis letalis bei 15 mg/kg Ratte liegt, wäre bei uneingeschränkter Übertragung auf die menschlichen Verhältnisse die entsprechende Dosis letalis von 1,05 g Wirkstoff für 70 kg Körpergewicht im Falle Gl. mit 6,5 g um das 6fache überschritten worden.

Das in dem Präparat enthaltene Gammexan dürfte im Hinblick auf die verhältnismäßig geringe vorliegende Menge zumindest keinen wesentlichen Anteil am Zustandekommen der Vergiftung gehabt haben und war auf das klinische und pathologisch-anatomische Bild ohne Einfluß. Von der quantitativen Bestimmung des Gammexans, deren Durchführung gelegentlich von diagnostischem Nutzen sein dürfte, konnte im vorstehenden, kriminalistisch klar liegenden Falle abgesehen werden; denn es kam vornehmlich darauf an, einen ersten Hinweis auf

Ausmittelung und Identifizierung des im Potasan vorliegenden entscheidenden Wirkstoffes zu geben.

Der Luminal-Nebenbefund war dadurch zu erklären, daß Gl. als Epileptiker Prominal und Luminal in kleineren Dosen regelmäßig zu sich nahm. Eine besondere toxikologische Bedeutung war dem Befund nicht beizumessen.

Der klinische Verlauf der Potasanvergiftung, wie er im vorliegenden Fall bekannt wurde, entspricht im wesentlichen den bei der E 605-Vergiftung beschriebenen Erscheinungen. Das Bild war allerdings dadurch kompliziert, daß bei Gl. durch die Initialwirkung des Giftes zunächst ein epileptischer Anfall induziert wurde; da aber auch nach Ablauf desselben das Auftreten von „Krämpfen“ erwähnt ist, liegt die Annahme nahe, daß an dem Wirkungsmechanismus des Potasans auch beim Menschen eine Cholinesterasehemmung beteiligt ist.

Der Sektionsbefund bietet gegenüber demjenigen bei E 605-Vergiftung einige Besonderheiten. Beachtung verdient wohl besonders der auffallende und als „knoblauchartig“ beschriebene Geruch des Mageninhaltes; er entspricht dem charakteristischen Eigengeruch des Potasans. Differentialdiagnostisch wäre hier vor allem an Arsen- und Phosphorwasserstoff (z. B. Zinkphosphid) zu denken. Auch die umfangreichen conjunctivalen, pleuralen, bronchialen und epikardialen Blutaustritte gehen über den Rahmen dessen hinaus, was für die E 605-Vergiftung geläufig ist; andererseits fehlten die von BÖHMER für diese Fälle als charakteristisch hervorgehobenen, aber wohl auch nicht stets vorhandenen Veränderungen an der Schleimhaut des oberen Digestionstraktes. Die ebenfalls von BÖHMER beschriebenen, kleinsten Blutaustritte im Bereich des Gehirns, vor allem der Brücke, wurden in unserem Fall histologisch nur vereinzelt im Bereich der Stammganglien gesehen. Die übrigen Befunde — im wesentlichen also das Emphysem und Ödem der Lungen neben ausgeprägter Stauungshyperämie der Organe — stimmen mit denen der E 605-Vergiftung, wie sie unlängst PRIBILLA zusammengestellt hat, durchaus überein.

Zusammenfassung

Ein Todesfall nach Einnahme des Pflanzenschutzmittels Potasan G — flüssig — in suicidaler Absicht wird mit den erhobenen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden beschrieben. Der klinische Verlauf zeigte große Ähnlichkeit mit der E 605-Vergiftung. Im pharmakologischen Experiment ergab sich eine der p-Nitrophenolverbindung des Thiophosphorsäureesters entsprechende Cholinesterasehemmung. Der Sektionsbefund, weniger die Histologie, lassen bei der Potasanvergiftung gegenüber der E 605-Vergiftung gewisse Besonderheiten erkennen.

Da die toxikologische Literatur unseres Wissens bisher keine Arbeiten über die Ausmittlung sowie den Nachweis von Potasan aufweist, wurden in einer Anzahl von Versuchen die Grundlagen hierzu geschaffen. Durch Wasserdampfdestillation kann aus dem Präparat zum großen Teil das Gammexan entfernt werden, während der 4-Methyl-7-oxyeumarinithiophosphorsäurediäthylester nicht flüchtig ist. Auch durch Hochvakuumdestillation war der Ester nicht vom Emulgator zu trennen. Durch Adsorption an saures Aluminiumoxyd sowie durch Chromatographie konnte eine brauchbare Differenzierung der Komponenten erzielt werden. Die Aufarbeitung von Potasan-Staub führte zu einem Präparat mit dem Schmelzpunkt 34—36° C. Nach Verseifung des Thioesters wurde 4-Methyl-7-oxyeumarin erhalten, das durch Vakuumsublimation schmelzpunktrein dargestellt wurde. Als empfindlichste Reaktion für Potasan sowie das Cumarinderivat erwies sich die kornblumenblaue Fluoreszenz mit Lauge. Die Absorptionskurven von Potasan G — flüssig —, Potasan und Methyloxyeumarin sind angegeben.

In dem beschriebenen Vergiftungsfall konnte in den Organteilen Gammexan durch Wasserdampfdestillation abgetrennt und nachgewiesen werden. Die Fluoreszenzreaktion war positiv. Die Absorptionskurve des aus dem Magenextrakt ermittelten Produktes erwies sich als identisch mit der des Potasan-G — flüssig —. Durch chromatographische Trennung konnte das Methyloxyeumarin isoliert und identifiziert werden. Auf Grund der ausgemittelten Substanzen sowie ihrer Mengen konnte gesagt werden, daß der Tod durch Einnahme von Potasan G — flüssig — eingetreten war.

Literatur

BÜHMER, K.: Z. inn. Med. **9**, 248 (1954). — GUGGENHEIM, B., u. K. LÖFFLER: Biochem. Z. **72**, 303 (1916). — HERSHBERGER, E. B., and S. K. WOLFE: J. of Biol. Chem. **133**, 669 (1940). — HÜBNER, G., u. E. PFEIL: Der Nachweis von Barbituratn. Hoppe-Seylers Z. **286**, 225 (1954). — KOELLE, G. B.: J. of Pharmacol. **100**, 158 (1950). — OKINAKA, S., u. M. YOSHIKAWA: Münch. med. Wschr. **1955**, 1072. — PRIBILLA, O.: Arch. Toxikol. **15**, 210 (1954). — ROSENTHALER, L.: Der Nachweis organischer Verbindungen. Pflanzenschutz-Compendium der Farbenfabriken Bayer, 2. Aufl. 1923. — WIRTH, W.: Vortr. Kongr. Dtsch. Ges. gerichtl. Med. Düsseldorf 1955.

Dr. S. BERG, Bayer. Landeskriminalamt, München, Türkenstr. 4

Sind nach E 605-Vergiftungen Organparenchymshäden möglich?

(Bemerkung zu der Arbeit von J. TRAUB)

Von

ALFRED ENDERS

(Eingegangen am 21. Dezember 1955)

J. TRAUB stellte fest, daß bei einer subletalalen Vergiftung mit Parathion Schäden an den parenchymatösen Organen auftraten, die durch die Cholesterasehemmwirkung der Substanz „schwer ausreichend“ erklärbar seien. Ich möchte darauf hinweisen, daß dieser Befund in guter Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen von mir und meinem Mitarbeiter RUF steht. Wir beobachteten nach Parathion atropinresistente Störungen an Herz und Zentralnervensystem, die wir als Wirkung des im Körper frei werdenden Nitrophenols deuteten.

Literatur

ENDERS, A.: Arch. internat. Pharmacodynamie 89, 169 (1952). — ENDERS, A., u. H. RUF: Arch. internat. Pharmacodynamie 90, 175 (1952).

Doz. Dr. med. ALFRED ENDERS, Memmingen,
c/o Gödecke & Co., Chem. Fabrik A.G.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. W. SCHWARZACHER)

Über den Nachweis von E 605 und Systox in der gerichtschemischen Praxis*

Von

G. MACHATA

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Januar 1956)

Die noch immer steigende Anzahl von Thiophosphorsäureester-Giftungsfällen ließen es geboten erscheinen, die Untersuchung von organischem Material im Rahmen eines Analysenganges zu gestalten, der es ermöglicht, eindeutig auf das Vorhandensein bzw. auf die Abwesenheit von Thiophosphorsäureester zu schließen. Die umfangreiche Literatur über den Nachweis von E 605 aus biologischem Material enthält verschiedene sich widersprechende Angaben, die jedoch für die chemische Untersuchung von größter Wichtigkeit sind und einer Erklärung bedürfen. Wir verweisen insbesondere auf die Arbeiten von FRETWURST, NAEVE, PRIBILLA, EICKEN, ENDERS, SCHMIDT, AVERELL und NORRIS, MAYER und Mitarbeiter, um nur einige zu nennen. Die wichtigsten Fragen betreffen die Möglichkeit des E 605-Nachweises in sehr alten Untersuchungsmaterialien, das Vorliegen von unzersetzten Estern oder deren Spaltprodukte in den Organen und Körperflüssigkeiten und die Spezifität der Nachweisreaktionen.

Im Jahre 1955 wurden am Institut für gerichtliche Medizin der Universität Wien 30 chemische Untersuchungen von Organteilen und Körperflüssigkeiten durchgeführt. In 21 Fällen konnte E 605 nachgewiesen werden, 8 Untersuchungen waren negativ, in 1 Fall wurde Systox nachgewiesen. Systoxvergiftungen sind äußerst selten (BÜCH und FLORANGE, NAEVE, KAISER) in der Literatur beschrieben. Zwei Fälle von Systoxuntersuchungen werden an anderer Stelle dieser Zeitschrift erläutert. Die wesentlichen Schwierigkeiten beim Nachweis von Systox (Diäthylthionophosphorsäureester des Oxyäthylthioäthyläthers, E 1059) liegen darin, daß die aromatische p-Nitrophenolgruppe, auf der die meisten Reaktionen sowie die UV-Absorption zum Nachweis des E 605 basieren, darin nicht enthalten ist. Immerhin kann mit

* Die Anregung zu dieser Arbeit verdanke ich dem leider zu früh verstorbenen Herrn Prof. F. X. MAYER. Für viele wertvolle Ratschläge und Unterstützung möchte ich an dieser Stelle besonders Herrn Prof. H. JANSCH meinen Dank ausdrücken.

unserer Methode des Analysenganges auf Thiophosphorsäureester (E 605 und Systox), der Nachweis geführt werden.

Als grundlegend für die Untersuchung wird die Wasserdampfdestillation des Untersuchungsmaterials angesehen, die es erlaubt, den wasser dampfflüchtigen Ester relativ frei von Ballaststoffen zu bekommen, wie schon G. SCHMIDT besonders hervorhebt. Wichtig ist dabei, besonders bei faulen Leichenteilen, daß die Ausführung der Destillation in schwach saurem Milieu erfolgt, um eine Spaltung des Esters zu verhindern. Ferner empfiehlt sich der Zusatz eines schaumverhütenden Mittels (etwa Wacker Silikonentschäumer SE). Die übergehenden Destillationsanteile sind auch bei Vorhandensein nur geringer Mengen Thiophosphorsäureester trübe, oft sind kleinste Tröpfchen sichtbar. Der charakteristische Geruch von E 605 (krenartig) tritt im Destillat nicht immer auf, der durchdringende Geruch des Systox ist wie auch W. NAEVE feststellte, leicht in Leichenteilen und besonders deutlich im Destillat bemerkbar, auch bei geringsten Mengen. Systox ähnelt im Geruch einer stark knoblauchhaltigen, alten geräucherten Wurst.

Die übergehende Menge an Thiophosphorsäureester je Volumeneinheit Destillat ist nach unseren Versuchen konstant und nur von der Zusammensetzung des Destillationsgutes abhängig. Es muß genügend lange destilliert werden, um möglichst hohe Ausbeuten zu erhalten. Im allgemeinen wird bei einer Destillationsmenge von 1 Liter bei den häufigsten Vergiftungsfällen 60—70% des ursprünglich vorhandenen Esters übergetrieben (BÖHMER, DERKOSCH und MAYER). Bei Systox liegen die Verhältnisse günstiger da nach SCHRADER der Dampfdruck des Systoxs bei Atmosphärendruck rund 40mal höher ist als bei E 605. Die übergetriebenen Mengen E 605 bei den am meisten in Frage kommenden Fällen mit einem Gehalt von etwa 100 mg-% E 605 im Mageninhalt, betragen je nach Zusammensetzung des Mageninhaltes etwa 8—11 mg-% Destillat. Diese Werte sind Erfahrungstatsachen. Daraus ergibt sich zur Vermeidung langer Destillationszeiten und großer Destillatmengen bei massiven E 605-Vergiftungen die Zweckmäßigkeit, nur Bruchteile des Mageninhaltes zu untersuchen.

Zu der Art des Untersuchungsmaterials wäre zu sagen, daß in erster Linie der Magen- bzw. Darminhalt als Objekt in Frage kommt. Im allgemeinen wird man damit den Nachweis führen können (SCHMIDT). In zweiter Linie ist der Harn heranzuziehen. Bei fast allen Thiophosphorsäureester-Vergiftungen ist die leere, kontrahierte Harnblase typisch, auch ist bei akuten Vergiftungen die geringe, etwa vorhandene Harnmenge frei von Spaltprodukten des E 605, dem p-Nitrophenol. Bei subtoxischen Dosen ist der Nachweis einer Vergiftung fast nur mit dem Auffinden des p-Nitrophenols im Harn zu führen, Systox bzw. seine Spaltprodukte können bis heute im Harn nicht nachgewiesen werden.

Auch aus Blut kann Thiophosphorsäureester durch Wasserdampfdestillation unzersetzt gewonnen und nachgewiesen werden. Die dabei ermittelten Mengen liegen bei starken Vergiftungsfällen bei etwa 1 mg-% Blut in Übereinstimmung mit den Arbeiten von FRETWURST und NAEVE. Bei Vergiftungen, wo die Aufnahme der Thiophosphorsäureester durch die Atmungsorgane erfolgte, kann neben der Untersuchung des Blutes auch die der Lunge zum Erfolg führen. Ein Fall einer Systoxvergiftung (wie in dieser Zeitschrift an anderer Stelle berichtet wird) konnte auf diese Art erfolgreich geklärt werden.

Die bei unseren Analysen zur Anwendung gelangenden Reaktionen und Nachweismethoden ergänzen sich gegenseitig so, daß ein Zweifel auszuschließen ist.

Mit den ersten übergehenden Destillatanteilen wird die Laugenprobe angestellt. Zusammen mit dem trüben Aussehen und dem Geruch des Destillates gibt diese Reaktion den ersten Anhaltspunkt für ein Vorliegen von Thiophosphorsäureester. Zu beachten ist, daß bei reichlichem Alkoholgehalt im Mageninhalt, wie es bei Suicid öfters der Fall ist, die ersten Destillationsanteile klar sind und auch eine positive Laugenprobe erst nach etwa 20–50 ml zu erhalten ist. Mit einigen weiteren Milliliter Destillat wird die Reaktion von AVERELL und NORRIS ausgeführt, wobei eine schwache blauviolette Färbung keinerlei Beweiswert hat, obwohl durch die Wasserdampfdestillation die meisten Störungsmöglichkeiten ausgeschaltet sind (FRETWURST und NAEVE, WEINIG und Mitarbeiter, PAULUS und Mitarbeiter, KAISER und HAAG u. a.). Das gesamte Destillat wird nun 3mal ausgeätheriert, der Äther über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vorsichtigst bei Zimmertemperatur abgedunstet, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen und die UV-Absorption von 2300–3100 Å bestimmt. Die erhaltene Meßreihe läßt fast immer die typische E 605-Kurve erkennen.

Aus den Destillaten der Mageninhalte sämtlicher Fälle des Jahres 1955 konnte der Gehalt an E 605 ohne besondere Berücksichtigung der Störstoffe errechnet werden. Es kann, besonders bei der Destillation von sehr faulen Organteilen zum Übergehen verschiedener Eiweißabbauprodukte, z. B. Indolkörper, kommen, die ein Absorptionsmaximum bei etwa 2750 Å zeigen. Es kann jedoch aus der Form der Absorptionskurve (sie hat kein so breites Maximum wie jene von E 605, das Minimum liegt bei 2420 Å) bei einiger Erfahrung ein Unterschied festgestellt werden. In diesen Fällen weisen der Destillationsgeruch und die beiden negativen Vorproben schon auf ein Nichtvorliegen von E 605 hin. Bei verschiedenen Untersuchungsmaterialien gelangen in den Ätherextrakt der Wasserdampfdestillation verschiedene flüchtige Fettsäuren, die im Destillat leicht zu erkennen sind. Da diese unter Umständen stören können, wird der Ätherauszug mit einer wäßrigen Lösung von Natriumbicarbonat durchgeschüttelt und weiter, wie oben beschrieben, zur Absorptionsspektralanalyse vorbereitet.

Die Absorptionskurven der wasserdampfflüchtigen Extraktstoffe aus dem Blut sind nicht besonders charakteristisch, es müssen die

Störstoffe entweder rechnerisch eliminiert werden oder besser erfolgt die quantitative Bestimmung mittels der Reaktion von AVERELL und NORRIS bzw. spezifischer aus dem Phosphorgehalt oder mit der Indophenolblaureaktion nach v. EICKEN.

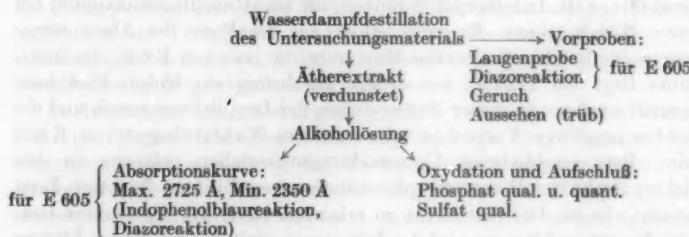
Der Nachweis des Phosphors, bzw. des Phosphors und des Schwefels, erfolgt nun nicht wie früher von DERKOSCH, JANSCH, LEUTNER und MAYER beschrieben, direkt im Wasserdampfdestillat, sondern in den Ätherextrakten. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei den verschiedenen Untersuchungsmaterialien Stoffe in das Wasserdampfdestillat gehen können, die wie auch SCHMIDT gefunden hat, phosphorhaltig sind. Wenn diese Phosphormengen auch relativ gering sind, so ist ihre Anwesenheit jedoch sehr störend. Diese Stoffe gehen, wie in zahlreichen Fällen nachgewiesen wurde, nicht in den Ätherauszug.

Der Phosphornachweis erfolgt deshalb in der gestellten alkoholischen Lösung des abgedunsteten Ätherauszuges nach Oxydation mit konzentrierter Salpetersäure, Aufschluß des Rückstandes mit Kalium-Natriumcarbonat und Stellen der Aufschlußlösung auf ein bestimmtes Volumen. Die qualitative Prüfung erfolgt mikrochemisch mittels der Ammonmolybdateaktion und mikroskopisch als Magnesiumammonphosphat. Die quantitative Bestimmung erfolgt am einfachsten colorimetrisch nach RÖTZ. Der Nachweis des Schwefels wurde immer nur qualitativ ausgeführt und war nur bei massiven Vergiftungen möglich.

Die Bestimmung im Harn zur Erfassung des p-Nitrophenols geschieht nach der erprobten Methode von v. EICKEN.

Was die Zeitdauer der Nachweismöglichkeit von E 605 anbetrifft, so wurde von uns bei den untersuchten Fällen festgestellt, daß E 605 in Leichenteilen auch nach langer Zeit, bis über 1 Jahr, unzersetzt nachgewiesen werden kann, im Gegensatz zu den Feststellungen von ENDERS zu der Arbeit von FRETWURST und NAEVE.

Analysengang für Thiophosphorsäureester (E 605 und Systox)



Der Analysengang ist für Systox gleich. Dabei sind die Laugenprobe, Diazoreaktion, Indophenolblaureaktion sowie die Absorptionskurve negativ; Geruch und Aussehen zusammen mit dem Phosphat- und Sulfatnachweis sind bis jetzt die einzigen chemischen Nachweismöglichkeiten außer der Infrarotsorption und müssen vorläufig genügen.

Praktische Beispiele

Ch 282/55. Weibliche Leiche, zur Untersuchung gelangte der Mageninhalt. Er wurde entsprechend dem Analysengang aufgearbeitet, die Destillatanteile waren trüb, typisch krenartiger Geruch, sämtliche Vorproben positiv, die quantitative Bestimmung ergab 10,7 mg E 605/195 ml Mageninhalt berechnet aus der Absorptionskurve, der Phosphatnachweis war positiv. Es handelte sich um Selbstmord mit anscheinend geringeren Mengen E 605.

Ch 34/55. Weibliche Leiche, zur Untersuchung gelangte der Mageninhalt und von Erbrochenem beschmutzte Polsterüberzüge und Taschentücher.

Aus dem Mageninhalt konnten 240,4 mg E 605/70 ml isoliert werden, aus Polsterüberzügen und Taschentüchern 39 mg. Alle Reaktionen waren stark positiv. Die quantitative Bestimmung erfolgte durch die Absorptionskurve.

Ch 262/55. Männliche Leiche, Mageninhalt und Harn wurden untersucht. Im Mageninhalt wurden 1,72 g E 605/200 ml aufgefunden. Die Harnmenge betrug 1 ml, Indophenolblaureaktion war negativ.

Ch 84/55. Giftmordversuch: Gattin gab dem Ehemann angeblich einige Tropfen E 605 in ein Getränk. Untersucht wurde Harn und Mageninhalt. Im Harn wurde mittels der Indophenolblaureaktion 258 γ p-Nitrophenol je 15 ml gefunden, im Mageninhalt 6,7 γ je 80 ml. Der Harn war etwa 20 Std nach der Tat entnommen, der Ehemann überlebte den Anschlag.

Ch 340/55. Männliche unbekannte Leiche, untersucht wurden Mageninhalt und Blut. Im Alkohol konnten außer reichlichen Alkoholmengen (anfänglich klares Destillat) 242 mg E 605 je 330 ml abgeschieden werden. Die Absorptionskurve des aufgearbeiteten Wasserdampfdestillates des Blutes zeigte E 605 angedeutet (Abb. 1). Die quantitative Bestimmung wurde hier nach AVERELL und NORRIS durchgeführt und ergab Übereinstimmung mit der ebenfalls durchgeführten Phosphatbestimmung nach ROTTI. Der ermittelte Wert betrug 1,1 mg je 300 ml Blut. Der Blutalkoholwert nach WIDMARK war 1,25%_{vol}.

Ch 442/54. Weibliche Leiche, Verdacht auf E 605-Vergiftung; Organe (Leber, Hirn, Milz) stark faul, da 6 Monate alt und von auswärts eingesandt. Die Wasserdampfdestillation der Organe gab nach entsprechender Verarbeitung ohne die typischen chemischen Reaktionen und Geruch eine Absorptionskurve (Abb. 2)

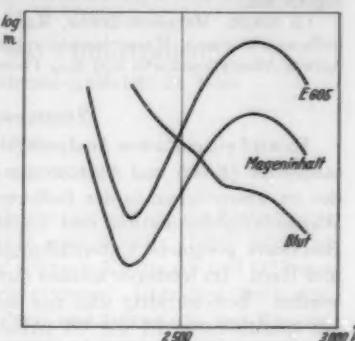


Abb. 1. Absorptionspektrum von reinem E 605, aufgearbeitetem Mageninhalt und Blut von Ch 340/55

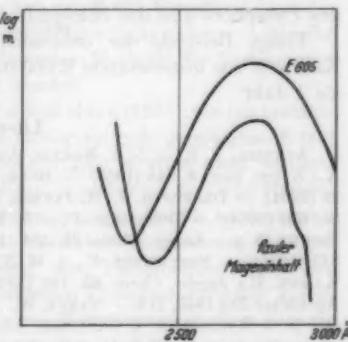


Abb. 2. Absorptionspektrum von reinem E 605 und aufgearbeitetem fauligem Mageninhalt von Ch 442/54

deren Maximum etwa bei 2750 Å lag, der Phosphornachweis war negativ. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde noch auf Abbauprodukte des E 605 untersucht, nach üblicher Aufarbeitung fiel die Indophenolblauprobe negativ aus.

Ch 199/54. Männliche Leiche, Magen- und Darminhalt 14 Monate im Eishaus aufbewahrt, durch Wasserdampfdestillation konnten reichliche Mengen E 605 mittels Absorptionskurve und dem Phosphatnachweis aufgefunden werden.

Zusammenfassung

Es wird ein einfacher Analysengang zum Nachweis von Thiophosphorsäureester (E 605 und Systox) aus organischem Material beschrieben, der im wesentlichen in der Isolierung der toxischen Substanzen durch Wasserdampfdestillation und nachfolgender Ätherextraktion besteht. Besonders geeignete Untersuchungsobjekte sind Magen-, Darminhalte und Harn. Im letzteren können nur E 605-Spaltprodukte nachgewiesen werden. Beweiskräftig sind nur mehrere chemische Einzelreaktionen, am spezifischsten ist die UV.-Absorption. Zur quantitativen Ermittlung des unzerstörten Estermoleküls ist die Bestimmung des Phosphors als Phosphorsäure sehr empfehlenswert. Der Nachweis des Systox erfolgt im Ätherextrakt des Wasserdampfdestillates durch den Nachweis des Phosphors und des Schwefels nach vorausgehender Oxydation.

Einige Beispiele der untersuchten Fälle werden angeführt. Der Nachweis von unzersetztem E 605 in Organteilen gelang noch nach mehr als 1 Jahr.

Literatur

AVERELL, P. R., u. N. V. NORRIS: *Analyst. Chem.* **20**, 753 (1948). — BÖHMER, K.: *Z. inn. Med.* **9**, 948 (1954). — BÜCH, O., u. W. FLORANGE: *Arch. Toxikol.* **15**, 28 (1954). — DERKOSCH, J., H. JANSCH, R. LEUTNER u. F. X. MAYER: *Mh. Chem.* **85**, 684 (1954). — DERKOSCH, J., u. F. X. MAYER: *Mikrochim. Acta* **1955**, 495. — EICKEN, S. v.: *Angew. Chem.* **66**, 551 (1954). — ENDERS, A.: *Arch. Toxikol.* **15**, 313 (1955). — FRETWUSRT, F., u. W. NAEVE: *Arch. Toxikol.* **15**, 185 (1955). — KAISER, H.: *Angew. Chem.* **65**, 165 (1953). — KAISER, H., u. TH. HAAG: *Dtsch. Apotheker-Ztg* **1955**, 211. — NAEVE, W.: *Arch. Toxikol.* **15**, 167 (1955). — PAULUS, W., H. J. MALLACH u. U. JANITZKI: *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 241 (1955). — PRIBILLA, O.: *Arch. Toxikol.* **15**, 210—284 (1955). — ROTH, U.: *Mikrochem.* **31**, 287 (1943). — SCHMIDT, G.: *Arch. Toxikol.* **15**, 361 (1955). — SCHRADER, G.: *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen. Monographie Nr. 62.* Verlag Chemie 1952. — WEINIG, E., H. SCHMITT u. G. SCHMIDT: *Arch. Toxikol.* **15**, 423 (1955).

Dr. GOTTFRIED MACHATA, Institut für gerichtliche Medizin der Universität
Wien IX/71, Sensengasse 2

Aus dem Pharmakologischen Institut der Farbenfabriken Bayer AG., Werk Elberfeld
(Leiter: Prof. Dr. Dr. W. WIRTH)

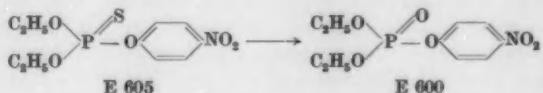
Zum Nachweis der E 605 - Intoxikation* Untersuchung der Cholinesterase-Aktivität im Hirn

Von
W. WIRTH

(Eingezogen am 1. März 1956.)

Auf die bekannten *chemischen* Methoden, die sich um die Bestimmung des unzersetzten E 605 nach AVERELL und NORRIS (1948) oder des Spaltproduktes p-Nitrophenol nach MOUNTAIN, ZLOTOW und O'CONOR (1951) gruppieren, möchte ich hier nicht eingehen. Über diese Methoden, die von deutschen Autoren (KAISER, PFEIL und GOLDBACH, VON EICKEN, LUTZ, DERKOSCH und Mitarbeiter, DROPMANN u. a.) vielfach ausgebaut und verfeinert worden sind, wurde bereits auf dem Kongreß für Gerichtl. und Soz. Medizin 1954 gesprochen (vgl. auch PRIBILLA). Auch zu den pathologisch-anatomischen Befunden bei der E 605-Vergiftung, auf die BÖHMER hingewiesen hat, möchte ich mich hier nicht äußern. Vielmehr sollen einige Bemerkungen zu der biologischen Methode der Bestimmung der Cholinesterasemmung gemacht werden.

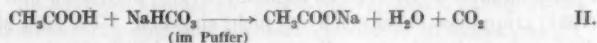
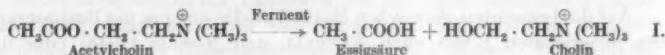
Durch Untersuchungen von DIGGLE und GAGE (1951), die ich bestätigen konnte, ist bekannt, daß chromatographisch gereinigtes E 605 die Fermentgruppe der Cholinesterasen (ChE) in vitro nicht hemmt. Wenn trotzdem technische Produkte schon in vitro eine deutliche Hemmwirkung aufweisen, so liegt das an einem geringen Gehalt an Isomeren mit stärkerer Hemmwirkung. Im Warmblüterorganismus kommt außerdem eine teilweise Umwandlung des Thiophosphorsäureesters E 605 in den entsprechenden schwefelfreien Phosphorsäureester E 600 in Betracht, der nach Untersuchungen von WIRTH einen starken Hemmstoff darstellt.



Bei jeder Intoxikation durch E 605 kommt es daher zu mehr oder weniger starker Hemmung der ChE-Aktivität. Dies kann zum Nachweis benutzt werden.

* Nach einem Vortrag gehalten auf dem Kongreß der Deutsch. Ges. f. Gerichtl. und Soziale Medizin, Düsseldorf, Juli 1955.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß zu einer bestimmten Blut- oder Organprobe als Substrat ein Acetylcholinsalz, meistens das Hydrochlorid, hinzugefügt und nun die Spaltung des Acetylcholins (ACh) in Essigsäure und Cholin quantitativ gemessen wird. Dies kann colorimetrisch, potentiometrisch (p_H -Bestimmung) oder manometrisch geschehen. Die ersten beiden Bestimmungsarten sind apparativ einfacher, die manometrische nach AMMON, im Warburg-Apparat mit mehr Aufwand verbunden, aber genauer. Wir bevorzugen die letztere, für unsere Zwecke modifiziert. Im folgenden die für die manometrische Bestimmung maßgebende Reaktionsgleichung:



Ein Äquivalent des fermentativ gespaltenen Acetylcholin entspricht demnach 1 Äquivalent CO_2 , das manometrisch gemessen wird.

Bei Personen, die mit der E 605-Fabrikation zu tun haben oder sonst irgendwie gefährdet erscheinen, entnehmen wir mit einer Mikropipette 0,1 cm³, d. h. etwa 1–2 Tropfen Blut aus dem Ohrläppchen oder aus der Fingerbeere und führen damit eine Doppelbestimmung der Aktivität der Erythrocyten-Acetylcholin-Esterase durch. Diese Mikromethode¹ — zusammen mit einem Mitarbeiter MERTINS entwickelt — steht der Makromethode an Genauigkeit kaum nach und ist für die praktischen Fälle völlig hinreichend.

Bei unseren Tierversuchen auf dem Gebiete der insektiziden Phosphorsäureester haben wir, wie auch andere Autoren, Untersuchungen am Hirn durchgeführt, in welchem eine ChE gleicher Spezifität wie an den Erythrocyten vorkommt. In diesem Zusammenhang haben wir unter anderem Hirnhemisphären von acht E 605-Suicidfällen in Zusammenarbeit mit dem Wuppertaler Pathologen G. LIEBEGOTT systematisch untersucht und zum Vergleich drei „Normalhirne“ von tödlich verlaufenen Unglücksfällen ohne E 605-Einwirkung. Die Ergebnisse sollen ausführlich gemeinsam mit LIEBEGOTT unter Berücksichtigung der Befunde parallel durchgeföhrter histologischer Untersuchungen publiziert werden; daher hier nur das Ergebnis der ChE-Aktivitätsbestimmungen in groben Zügen (vgl. Tabelle 1).

Unter immer gleichen Versuchsbedingungen (jeweils 12,5 mg Hirnsubstanz/Warburgtrog) erwies sich in den 3 Normalhirsnen die Aktivität der ChE am stärksten im Corpus striatum (Putamen und Caput nuclei caudati: um 300 mm³ $\text{CO}_2/30 \text{ min}$). Ebenfalls relativ stark ist die

¹ Im Druck; dort Einzelheiten.

Tabelle 1. Untersuchung der Cholinesterase-Aktivität des Hirns (Angaben in mm³
 $\text{CO}_2/30 \text{ min}$ bei je 12,5 mg feuchter Hirnsubstanz im Warburg-Trop)

	Unfälle (ohne E 605)			Suicide durch E 605							
	I	II	III	1	2	3	4	5	6	7	8
Putamen	290	~ 300	~ 300	53	39	64	73	104	46	85	90
Caput nucl. caud.	220	~ 300	~ 300			4	56		40	76	48
Thalamus	21	12	15	6	0	12	0	5	3	0	7
Pons	30	20	23	10	3	2	10	15			
Medulla oblongata	20	13	27	11	2	0		9	0	7	
Cerebellum	158	56	66	13	10	16	13	29	13	17	35
Hirnrinde											
frontal	6	6				0	0				
parietal	7	9		11	0						
temporal	7	7		12	0	0					
occipital	5					0					
Gyrus praecentralis	7	8	5		0	2	0	2	0		
Gyrus postcentralis	8	5			0	0	3		0		
Glia		11			4	0				0	
Durchschnitt aus 10 Normalwerten:											
Gesamtblut		160				19					35
Serum		119		19	0	11			9	30	
Erythrocyten		89		39	0	15			10	40	

Aktivität der Kleinhirnrinde (56—158 mm³ $\text{CO}_2/30 \text{ min}$). Bei allen acht E 605-Fällen fand sich die Aktivität im Striatum stark herabgesetzt, ebenso im Kleinhirn.

Bekanntlich kommt es bei der E 605-Intoxikation neben den peripheren parasympathischen Reizsymptomen, wie Bronchospasmus, Blasen-Darmtentleerung, Speichelfluß usw., auch zu extrapyramidalen Vergiftungssymptomen, wie Tremor, Muskelkloni und dergleichen. Diese Symptome können auf die starke Hemmung der ChE im Corpus striatum bezogen werden. Ebenso können die frühzeitig auftretenden muskulären Koordinationsstörungen, die Ataxie, auf Hemmung des Fermentes im Kleinhirn zurückgeführt werden. In Übereinstimmung hiermit sind diese Vergiftungssymptome durch Atropin, dem Prototyp eines Anti-ACh-Stoffes, gut beeinflußbar.

In den übrigen Hirngebieten liegt, wie die Bestimmung der „Normalwerte“ ergab, von vornherein eine viel geringere Fermentkonzentration vor: Thalamus, Pons, Medulla oblongata 12—30 mm³ $\text{CO}_2/30 \text{ min}$; Hirnrinde 5—9 mm³ $\text{CO}_2/30 \text{ min}$. Nach E 605-Einwirkung ist auch hier eine Hemmung der ChE-Aktivität unverkennbar, die aber toxikologisch von geringerer Bedeutung erscheint. Dies geht z. B. auch daraus hervor, daß E 605-Vergiftungserscheinungen, die von diesen Bezirken ausgehen, z. B. Rindenkrämpfe, durch Atropin kaum beeinflußt werden.

Zur praktischen Seite des Nachweises einer E 605-Intoxikation ist zu bemerken, daß natürlich die Bestimmung der ChE-Aktivität keine

Aussage über die *chemische* Natur des Blockers zuläßt; abgesehen von E 605 kann es sich auch um andere insektizide Phosphorsäureester handeln. Nach dem Vorhergesagten wird es sich aber empfehlen, bei einem unklaren Todesfall und bei Verdacht eines E 605-Todes neben den chemischen Methoden und der Blut-ChE-Untersuchung nach Möglichkeit auch eine Bestimmung der ChE-Aktivität des Corpus striatum durchzuführen. Bei Herabsetzung der Aktivität auf etwa $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$ der normalen Werte oder darunter kann mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit der Tod auf die Einwirkung des ChE-Blockers bezogen werden.

Literatur

AVERELL, P. R., and M. V. NORRIS: *Analyt. Chem.* **20**, 753 (1948). — BÖHMER, K.: *Z. inn. Med.* **9**, 948 (1954). — DERKOSCH, J., H. JANSCH, R. LEUTNER u. F. X. MAYER: *Mscr. Chem.* **85**, 684 (1954). — DIGGLE, W. M., and J. C. GAGE: *Biochemic.* **J.** **49**, 491 (1951). — DROPMANN, P.: *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **43**, 89 (1954). — EICKEN, S. v.: *Angew. Chem.* **66**, 551 (1954). — KAISER, H., u. W. LANG: *Süddtsch. Apoth.-Ztg* **98**, 394 (1953). — KAISER, H., u. TH. HAAG: *Süddtsch. Apoth.-Ztg* **95**, 211 (1955). — LUTZ, G.: *Zit. bei K. BÖHMER*. — MOUNTAIN, J. T., H. ZLOTOW and G. T. O'CONOR: *Industr. Health Monthly* **11**, 88 (1951). — PAULUS, W., H. J. MALLACH u. U. JANITZKI: *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 241 (1955). — PFEIL, E., u. H. J. GOLDBACH: *Klin. Wschr.* **1953**, 1011. — PRIBILLA, O.: *Arch. Toxikol.* **15**, 210 (1952). — SCHRADER, G.: *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen*, Monographie **62**, 2. Aufl. Verlag Chemie 1952. — WIRTH, W.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **217**, 144 (1953). Vgl. auch HECHT, G., u. W. WIRTH: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **211**, 264 (1950).

Prof. Dr. med. Dr. phil. WOLFGANG WIRTH, Farbenfabriken Bayer AG., Werk Elberfeld, Pharmakologisches Institut

Aus der Abteilung Kriminaltechnik des Bundeskriminalamtes Wiesbaden
(Leitung: Oberregierungs- und Kriminalrat BECKER)

* * * * * otiz zum Nachweis von E 605 nach SCHWERD und SCHMIDT

Von
HERBERT SCHREIBER

(Eingegangen am 9. April 1956)

Der analytische Nachweis von E 605 und die quantitative Bestimmung des Wirkstoffes p-Nitrophenyl-thiophosphorsäure-diäthylester bieten keine Schwierigkeiten, wenn sich die Untersuchungen auf Identitäts- und Gehaltskontrollen der Handelspräparate beziehen.

Aufgabe und Fragestellung liegen anders bei toxikologischen Analysen — wobei dahingestellt bleibe, ob Leichenorgane, vergiftete Speisen oder menschliche und tierische Ausscheidungen als Untersuchungsmaterial vorliegen —, weil bei diesen Untersuchungen verlustbedingende Voraarbeiten zu leisten sind, die vor allem die Trennung des Wirkstoffes oder seiner Spaltkomponenten von den unzähligen Ballaststoffen berücksichtigen müssen und weil analytische Einzelreaktionen im nichtgereinigten Material E 605 vortäuschen können.

Es verwundert daher nicht, daß eine Vielzahl von Veröffentlichungen vorliegt, die das Nachweisproblem als analytische Frage behandeln, auch wenn festzustellen ist, daß manche Methode nur als Variation einer anderen aufzufassen ist, und daß es lediglich von der Ansicht des Untersuchers abhängt, welchem Verfahren er den Vorzug gibt.

Grundsätzlich ist für den Nachweis eines jeden Giftes hierzu zu sagen, daß einerseits eine Nachweismethode, die sich der Untersucher aus einer Vielzahl von Analysen — im Vergleich mit Kontrollanalysen neutraler Fälle — mit dem variabelsten Begleitmaterial erarbeitet hat, für diesen Untersucher einen größeren Wert hat als die Summe theoretisch möglicher Reaktionen und daß andererseits alle Reaktionen im positiven Sinne ausfallen müssen, wenn der Nachweis eines Giftes erbracht sein soll. Für die Einzelreaktion ist lediglich die *Spezifität* und die *Empfindlichkeit* zu berücksichtigen.

In dieser Zeitschrift finden sich ausführliche Arbeiten von VOGEL, FRETWURST und NAEVE, BREINLICH und vor allem das Sammelreferat von PRIBILLA, die den analytischen Nachweis von E 605 und seinem faßbaren Spaltprodukt p-Nitrophenol beschreiben oder wie die Arbeit von WINIG, die störende, reaktionsverfälschende Substanzen anführt. Die Zahl dieser Arbeiten wird sich weiter vergrößern und der Beweiswert der Einzelreaktion ebenso uncharakteristisch bleiben.

Es scheint daher geboten, diese bisher bekannten Einzelreaktionen in ihrem Wert zu klassifizieren und auf eine weitere Reaktion hinzuweisen, die in allen obengenannten Veröffentlichungen nicht erwähnt

wird, obwohl wir sie zu den beweisenden zählen müssen: die MILLON Reaktion auf phenolische Hydroxylgruppen.

Auch hier zeigt sich, daß die Arbeitsweise den Grad der Spezifität erhöht und daß die Reaktion als Leitreaktion zu werten ist.

Als bekannt werden vorausgesetzt:

- a) Das Verfahren von AVERELL und NORRIS, seine Variationen durch FISCHER u. a. und die Hinweise zu diesen Methoden durch KAISER, WEINIG u. a.,
- b) das Verfahren von SCHWERD und SCHMIDT,
- c) das Verfahren von S. v. EICKEN,
- d) biologische Testmethoden einschließlich der Bestimmung der Cholinesterasehemmung.

Bekannt ist weiter die analytisch verfolgbare Verseifung von E 605, die zur Abspaltung von p-Nitrophenol führt, so daß diese Substanz *indirekt* zum Nachweis von E 605 herangezogen werden kann, wobei der Reaktionsausfall vor und nach der Verseifung als Kriterium in der Gesamtbeurteilung zu beachten ist.

Die Methoden von AVERELL und NORRIS — einschließlich der modifizierten Diazoreaktionen —, die Methoden von SCHWERD und SCHMIDT und von S. v. EICKEN sind genannt, weil sie einen grundsätzlich unterschiedlichen chemischen Reaktionsablauf verfolgen:

AVERELL: Bildung eines Diazofarbstoffes,

SCHWERD und SCHMIDT: Salzbildung,

v. EICKEN: Herstellung eines Indophenolfarbstoffes.

Die Farbe des Natriumsalzes der Aciformel des p-Nitrophenols hat in ihrer Intensität die Sicherheit eines empfindlichen Indicators, der in saurer Lösung als farbloses Nitrophenol vorliegt. Die Diazofarbstoffe und der Indophenolfarbstoff können zur Charakteristik spektrrophotometrisch gemessen werden, so daß Maxima und Minima der Absorptionskurven als konstante Angaben der zugehörigen Wellenlänge erscheinen.

Allen diesen *Einzelreaktionen* kommt ohne Zweifel ihre Bedeutung zu, sie sind insgesamt auch geeignet den absoluten E 605-Nachweis zu erbringen, eine Beurteilung, die erst zu revidieren wäre, wenn unwesentlich substituierte E 605-Analoga oder gleichgerichtete Syntheseprodukte zu untersuchen sind oder wenn neue Verbindungen bekannt werden, die auf Grund ihrer Strukturformel alle bisherigen E 605-Reaktionen erwarten lassen.

Aus der Kenntnis von Gutachten und Untersuchungsberichten der verschiedensten Institute und Laboratorien zeigt sich aber auch, daß den genannten Reaktionen zum Teil nur ein theoretisches Interesse zukommt und daß in der Praxis toxikologischer Untersuchungen eine Differenzierung des Reaktions- und Beweiswertes der Verfahren festzustellen ist, etwa in der Reihenfolge: SCHWERD ... AVERELL ... v. EICKEN. Arbeitstechnische Variationen in der Wahl der Lösungsmittel und andere untergeordnete Faktoren ändern an dieser Feststellung nichts.

Wir brechen daher bewußt eine Lanze für die Reaktion von SCHWERD und SCHMIDT und sind der Überzeugung, daß die bisher nicht beschriebene MILLON-Reaktion geeignet ist, die Spezifität des Nitrophenolnachweises zu ergänzen, da die MILLON-Reaktion das gleiche Molekül erfaßt. Dies um so mehr, als es möglich ist, das Analysenmaterial in jeder bekannten analytischen Aufarbeitung zum Nachweis zu verwenden, den Reaktionsausfall visuell und spektrophotometrisch von gleichgerichteten Phenolreaktionen zu unterscheiden und weil die Gesamtanalyse in kürzester Zeit durchgeführt werden kann.

Nach dem derzeitigen Stand der Literatur halten wir daher den E 605-Nachweis erbracht durch den positiven Ausfall folgender Reaktionen:

1. SCHWERD und SCHMIDT,
2. AVERELL oder Varianten,
3. v. EICKEN,
4. MILLON.

Die Reaktionslösungen aller 4 Verfahren sind unterschiedlich gefärbt und können als Zusatz leicht spektrophotometrisch kontrolliert werden mit absoluter Konstanz der festgestellten Wellenlängen der Absorptionsmaxima und -minima.

Es ist hier die Frage zu stellen, warum die an sich bekannte MILLON-Reaktion noch nicht zum Nachweis des phenolischen Hydroxyls im p-Nitrophenol verwendet worden ist. Wir vermuten einmal die Tatsache, daß in toxikologischem Material fast immer Phenolkörper zu finden sind, vor allem in Leichenmaterial unterschiedlichen Alters. Möglich ist auch die Feststellung, daß der Reaktionseintritt und -ablauf durch den Ausfall von Quecksilberverbindungen aus dem Reagens gestört und überdeckt werden kann. Das Ausfallen dieser Quecksilberverbindungen bedingt Trübungen, die es fast unmöglich machen, die erhaltene Lösung spektrophotometrisch zu messen. Wir haben festgestellt, daß dieser Mißstand leicht zu umgehen ist und einzelne Phenole — also auch das p-Nitrophenol — eindeutig erfaßt und charakterisiert werden können, wenn

- a) die störenden Reaktionsprodukte durch Zugabe von *Oxysäuren*, wie Citronensäure, Weinsäure u. a. in Lösung gebracht werden und
- b) die Reaktionslösung mit *Essigester* ausgeschüttelt wird.

Im ersten Falle wird eine klare himbeer- bis karminrote wäßrig-saure Lösung erhalten, im zweiten eine himbeerrot gefärbte Essigesterschicht, deren Farbon rein visuell ohne Schwierigkeit mit dem entsprechenden Farbon aus Reaktionen mit Phenol, Resorcin und anderen Phenolen zu unterscheiden ist, die als Lösung frei ist von jedem Salzausfall. Das wäßrige Medium erleichtert die spektrophotometrische Messung gegenüber der Anwendung organischer Lösungsmittel.

Vorbehaltlich einer ausführlichen Beschreibung der hier besprochenen MILLON-Methode — die Analysendaten, genaue Arbeitsvorschrift und Messungsergebnisse enthalten wird — geben wir hier eine kurze orientierende Arbeitsanleitung.

Das Material, beispielsweise Mageninhalt, wird mit der 5- bis 6fachen Menge Aceton versetzt, öfters umgeschüttelt und die erhaltene Lösung dekantierend filtriert.

a) Ein Teil der wäßrig-acetonischen Lösung wird mit Zink und Salzsäure versetzt und nach der Reduktion in bekannter Weise diazotiert und mit einem Amin gekuppelt. Der positive Ausfall dieser Reaktion in der Ausführung nach AVERELL oder FISCHER hat auf jeden Fall den Wert einer E 605-Vorprobe, die durch Absorptionsmessungen zu kontrollieren ist.

b) Ein Teil der Lösung wird mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht und erwärmt. Eine Gelbfärbung ist zunächst bei fast jedem toxikologischen Material zu beobachten. Sie geht bei fortschreitendem Einengen bei einem negativen Fall meist in braun über. Der eingetrocknete Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und notfalls filtriert. Er zeigt bei Anwesenheit von p-Nitrophenol eine Gelbfärbung, die entweder als solche chromatographisch charakterisiert oder durch Umwandlung der Natriumverbindung in das freie Phenol und durch erneute Salzbildung wieder erfaßt wird. Hierzu wird die Lösung angesäuert, ausgeäthert und der Verdampfrückstand des Äthers mit Wasser und *Natriumbicarbonat* versetzt. Dieses Natriumsalz bzw. der Testfleck des Chromatogramms werden mit MILLON's Reagens behandelt.

c) Ein Teil der Lösung wird von Aceton befreit und mit MILLON's Reagens und etwas Wasser erwärmt. Bei Anwesenheit von Nitrophenol färbt sich die Lösung himbeerrot. Die Intensität der Farbe nimmt mit der Zeit der Erwärmung zu. Auf fallende Quecksilbersalze werden durch Zugabe von Citronensäure in Lösung gebracht und die klare charakteristisch gefärbte Lösung spektrophotometrisch gemessen. Bei Verwendung von Nitrophenol behält die MILLON-Lösung auch in großer Verdünnung ihre himbeerrote Farbe, die bei Einsatz von Phenol in ein schwaches Gelbbraun übergeht.

d) Ein Teil der Lösung kann reduziert und nach dem Verfahren v. EICKEN untersucht werden.

Zusammenfassung

1. Es wird der Hinweis gegeben, die Phenolreaktion nach MILLON in die Einzelreaktionen des E 605- bzw. p-Nitrophenol-Nachweises einzubeziehen. Befürchtungen, daß phenolische Abbauprodukte aus Fäulnisprozessen den Beweiswert der Reaktion bei toxikologischen Untersuchungen herabsetzen, sind unbegründet, weil bei Verwendung einer

Oxysäure wie Citronen- oder Weinsäure als Maskierungsmittel der Reaktion ausfall charakteristisch gestaltet wird, so daß eine Unterscheidung von anderen Phenolen möglich ist und weil ein intensiv gefärbtes Reaktionsmedium erhalten wird, das visuell leicht erkannt und in absolutem Sinne spektrophotometrisch gemessen und kontrolliert werden kann.

2. Die MILLON-Reaktion kann unbegründete Zweifel an der Reaktion nach SCHWERD und SCHMIDT beheben und im Zusammenhang mit einer Diazo- oder der Indophenolreaktion den E 605-Nachweis sicher gestalten.

3. Die Reaktion ist in kürzester Zeit durchzuführen; ihre Erfassungsgrenze liegt bei 2—3 Tausendstel Milligramm p-Nitrophenol.

Literatur

AVERELL, P. R., u. N. V. NORRIS: Analyt. Chem. **20**, 753 (1948). — BREINLICH, I.: Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. **14**, 366 (1953). — EICKEN, S. v.: Angew. Chem. **66**, 551 (1954). — FRETWURST, F., u. W. NAEVE: Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. **15**, 185 (1955). — PRIBELLA, O.: Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. **15**, 210 (1955). — SCHWERD, W., u. G. SCHMIDT: Dtsch. med. Wschr. **1952**, 372. — VOGEL, G.: Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. **14**, 381 (1953). — WEINIG, E., A. SCHMITT u. G. SCHMIDT: Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. **15**, 423 (1955). — ZEUMER, H., u. W. FISCHER: Z. anal. Chem. **135**, 401 (1952).

Dr. phil. H. SCHREIBER, Wiesbaden, Bundeskriminalamt

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität
Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. A. FÖRSTER)

Nachweis und quantitative Bestimmung der forensisch wichtigen Metalle mit Hilfe der Papierchromatographie

Von

E. PFEIL und H.-J. GOLDBACH

(Eingegangen am 20. November 1955)

Nachdem vor einiger Zeit von E. PFEIL, G. PLOSS und H. SARAN eine Methode zur Trennung der gesamten Schwefelwasserstoffgruppe entwickelt worden war, ergibt sich die Möglichkeit, alle Metallgifte in einem Arbeitsgang mittels der Papierchromatographie nachzuweisen. Hierher rechnen wir die Ionen $Hg^{(II)}$, $Cd^{(II)}$, $As^{(V)}$, $Bi^{(III)}$, $Sb^{(V)}$, $Cu^{(II)}$, $Pb^{(II)}$ und $Tl^{(I)}$. Die Trennung dieser recht beträchtlichen Zahl wird durch Anwendung der Papierchromatographie außerordentlich erleichtert. Sie kann nach ganz kurzer Einarbeitung von ungeschulten Kräften ausgeführt werden.

Als bestes Lösungsmittel hat sich Butanol-Salzsäure bewährt. Wenn auch andere Salsäurekonzentrationen für Spezialfälle günstig sein können, so ist doch für die forensische Trennung eine 3,4—3,5 normale Salzsäure am günstigsten. Man schüttelt Butanol damit 2—3 min lang bis zur Sättigung, und läßt nach dem Absitzen die Unterphase, die verworfen wird, ablaufen. Die klare Oberphase wird für die Chromatographie verwendet.

In dem genannten Lösungsmittel erhielten wir folgende R_f -Werte:

Hg (II) 0,86	As (V) 0,78	Pb (II) 0,28
	Bi (III) 0,60	Cu (II) 0,19
Cd (II) 0,79	Sb (V) 0,34	Tl (I) 0,00

Hg , As und Sb müssen in der höchsten Oxydationsstufe vorliegen. Man erreicht das ohnehin, falls man organischen Material durch Vergrühen mineralisiert. Auch beim nassen Aufschluß fallen sie samt Hg in der höchsten Wertigkeitsstufe an. Bei der in der gerichtlichen Chemie üblichen Vorbereitung der zu analysierenden Proben werden die Ionen also bereits in der für die Analyse günstigen Form erhalten. Sofern man aber eine Trennung durch H_2S zwischenschaltet, muß man beachten, daß durch Reduktion einige der Ionen in eine niedere, für die Papierchromatographie weniger brauchbare Stufe übergehen können. Pb neigt wegen der geringen Löslichkeit seines Chlorids zu „Schwänzen“, wenn mehr als 10γ vorhanden sind. Die besten Chromatogramme erhält man, wenn je Element 20—50 γ aufgetragen werden.

Bei Anwendung der weiter unten angegebenen Entwicklungsverfahren stört kein Ion irgendein anderes. Die Empfindlichkeitsgrenzen der Methode sind also nur diejenigen der angewandten Nachweisreaktionen. Im einzelnen konnten wir neben je 100 aller übrigen Elementen nachweisen:

2 Hg	2 Sb	0,5 As	3 Pb
5 Ce	1,5 Cu	3 Bi	5 Tl

Es ist wichtig, daß die aufgebrachten Tropfen der Analysenprobe so klein sind als irgendmöglich. Die Empfindlichkeit der Methode leidet sehr, wenn man von großen Startflecken ausgeht.

Entwicklung

Benötigte Lösungen

1. 0,2%ige Kaliumjodidlösung in Sprühflasche. Es ist günstig, dem Reagens etwas Nicotin zuzusetzen, da hierdurch das Bi besser sichtbar wird.

2. Konz. Salzsäure in Sprühflasche.
3. Gesättigtes Schwefelwasserstoffwasser in Sprühflasche.
4. Konz. Ammoniak in Sprühflasche.

Das gut getrocknete Chromatogramm wird zunächst mit der Kaliumjodidlösung besprüht. Dabei erscheinen Hg rot, bei Überschuß von Reagens verblassend, Sb braun (von ausgeschiedenem Jod), Bi ziegelrot (Nicotinkomplex der $[Bi J_2]'$), Cu braun (Jod) und Pb schwach gelb ($Pb J_2$). Man trocknet wieder, sofern dabei nicht schon As durch Jodausscheidung sichtbar wird, besprüht oder räuchert man die Gegend um $R_f = 0,8$ mit konz. HCl, worauf As sich durch Jodausscheidung zu erkennen gibt. Pb erscheint noch besser, wenn man mit Schwefelwasserstoffwasser besprüht. Wenig Blei neben sehr viel Kupfer findet man durch Verwendung eines Zusatzes von KCN und NH_3 zum H_2S -Wasser. Dadurch wird Cu in den farblosen Cyanidkomplex übergeführt, Pb aber als schwarzes Sulfid deutlich sichtbar. Sehr wenig Kupfer neben viel Blei läßt sich durch Sprühen mit $K_4(Fe(CN)_6)$ nachweisen. Kupfer erscheint als braunrotes Ferrocyanid. Cd wird durch H_2S -Wasser als gelbes Cd-S sichtbar. Falls das Papier nicht gründlich getrocknet wurde, muß man etwas mit NH_3 nachräuchern, da Cd-S in HCl verhältnismäßig löslich ist.

Wenn Thallium zugegen ist, erhält man beim Besprühen mit H_2S zunächst bei $R_f 0,0$ keine Reaktion. Erst beim Räuchern oder Besprühen mit wenig NH_3 wird schwarzes Tl_2S gebildet.

Zur quantitativen Bestimmung der Metalle läßt man neben den unbekannten Proben eine Mischung aller Ionen mitlaufen. Die letztere wird entwickelt und daran die Lage der betreffenden Metalle auf dem

unbekannten Chromatogramm erkannt. Sofern man nur Metalle bestimmen will, die mit H_2S oder $(NH_4)_2S$ reagieren, kann man die Analyse auch damit entwickeln, da die Sulfide bei kurzem Liegen an der Luft wieder oxydiert werden. Ist die Lage der Ionen auf diese Weise bekannt, so macht es keine Schwierigkeiten, diese selbst nach einer der üblichen Mikromethoden quantitativ zu bestimmen. Da bei der Papierchromatographie keinerlei Verluste eintreten, besitzt man damit ein einwandfreies Verfahren zur Bestimmung von Metallspuren in sehr komplizierten Mischungen.

Wir haben bisher gute Erfahrungen gesammelt mit der anschließenden colorimetrischen Bestimmung des Kupfers mittels Diäthyldithiocarbamid (Worwod) und des Quecksilbers nach der Dithizonmethode in Anlehnung an die Angaben von SANDELL.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Überlassung eines Zeiss-Opton-Spektrometers M 4 Q, mit dessen Hilfe die quantitativen Bestimmungen durchgeführt wurden.

Literatur

PFEIL, E., G. PLOSS u. H. SARAN: Z. analyt. Chem. 146, 241 (1955). — SANDELL, E. B.: Colorimetric determination of traces of metals interscience publishers, 2. Aufl., S. 444. New York 1950. — WORWOD, A. J.: Biochemic. J. 45, 413 (1949).

Doz. Dr. E. PFEIL, Institut für gerichtl. u. soziale Medizin
der Universität Marburg a. d. Lahn

Aus dem Bayer. Landeskriminalamt München

**Fehlerquellen beim papierchromatographischen Nachweis
von Cardiazol-Dicodid**

Von

E. KUCHINKE

(Eingegangen am 10. Dezember 1955)

Die papierchromatographische Methode wird in jüngster Zeit immer mehr auch in der Toxikologie angewandt. Ihre Auswertung gestattet den Nachweis geringster Mengen von Alkaloiden, Barbituraten, Schädlingsbekämpfungsmitteln u. a. Die Alkaloidbestimmung im Harn Rauschgiftsüchtiger wurde erstmals von JATZKEWITZ beschrieben. Außerdem sind inzwischen erweiterte und verbesserte Methoden von KAISER und JORI, SEIFFERT und Mitarbeitern, VIDIC sowie SCHULTZ und STRAUB angegeben worden.

Nach der Methode von JATZKEWITZ werden 10 ml Urin mit Natriumcarbonat auf einem pH-Wert von 8—9 gebracht und mit Isoamylacetat ausgeschüttelt. Aus der abgetrennten Isoamylacetatlösung schüttelt man nun die Alkaloide mit einigen Tropfen 15%iger Ameisensäure aus, trennt die saure Lösung ab und trägt sie als Startfleck auf einem Filterbogen auf. Es wird nach der aufsteigenden Methode gearbeitet, wobei als bewegliche Phase ein Butanol-Essigsäure-Wassergemisch dient. Das Papierchromatogramm wird nach dem Trocknen mit einem abgewandelten Dragendorff-Reagens entwickelt.

In dieser Form kam die Methode bei uns in zahlreichen praktischen Fällen mit Erfolg zur Anwendung. Wenn auch die R_f -Werte in manchen Fällen nur schwer unterschieden werden können, so ist bei Anwendung einer Vergleichslösung die Differenzierung doch möglich.

In einem praktischen Fall kamen die Bekleidungsstücke eines 1½-jährigen Kindes zur Untersuchung. Es sollte auf Spuren von Cardiazol-Dicodid geprüft werden.

Das Kind hatte aus einer Flasche, in der sich das Präparat befunden hatte, getrunken und war kurze Zeit darauf gestorben. Es handelte sich um ein Handelspräparat Cardiazol, dem eine entsprechende Menge Dicodidhydrochlorid beigegeben war.

Dieses Präparat stand als Vergleichssubstanz zur Verfügung und sollte ebenfalls auf die Komponenten untersucht werden.

Nach Extraktion der Kleidungsstücke mittels Äthanol wurde der verbliebene Rückstand sowie ein Teil der Cardiazol-Dicodidlösung nach der Methode von JATZKEWITZ aufgearbeitet und papierchromatographisch getrennt. Beim Entwickeln mit Dragendorff-Reagens zeigten sich neben zwei schwach ausgebildeten Testflecken vom R_f -Wert 0,24 und 0,86, die dem Dicodid und Cardiazol zuzuschreiben waren, noch

2 kräftige Testflecken bei den R_f -Werten 0,42 und 0,46. Die Anordnung dieser 4 Testflecken trat sowohl im Extrakt der Kinderkleidung als auch bei der Cardiazol-Dicodidvergleichslösung auf. Da in beiden Fällen die gleichen Testflecken mit denselben R_f -Werten vorhanden waren, lag die Vermutung nahe, daß es sich um ein falsches oder verunreinigtes Präparat handeln könnte, da eine Beimengung zum Cardiazol-Handelspräparat auszuschließen war.

Daraufhin wurde eine Cardiazollösung gekauft und mit der gleichen Menge Dicodidhydrochlorid (50 mg in 10 ml Cardiazollösung) wie im obigen Fall versetzt. Diese Lösung sowie ein Teil des Tatpräparates wurden nun einmal direkt und zum anderen nach der Aufarbeitung als ameisensaure Lösung im Startfleck aufgetragen. Nach der papierchromatographischen Trennung und Entwicklung zeigt sich, daß im Falle der *direkt* aufgetragenen Cardiazol-Dicodidhydrochloridlösung nur 2 Testflecken mit den zu erwartenden R_f -Werten bei 0,24 und 0,86 auftreten, während die *ameisensauren Lösungen* 4 Testflecken mit den bereits angegebenen R_f -Werten aufweisen.

Es bleibt vorerst noch dahingestellt, ob das ameisensaure Salz des Cardiazols in Verbindung mit Essigsäure in der beweglichen Phase oder als solches unterschiedlich wandert bzw. welche Additionsverbindungen die unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten hervorrufen.

Zusammenfassung

Die papierchromatographische Bestimmung von Cardiazol-Dicodidhydrochloridlösungen nach der Methode von JATZKEWITZ führt nicht zu 2, sondern zu 4 Testflecken mit den R_f -Werten 0,24, 0,42, 0,56 und 0,86. Auf Grund dieser Feststellung wird empfohlen, beim Vorliegen von Cardiazol-Dicodidlösungen nicht mit einer ameisensauren, sondern mit einer salzsäuren oder auch essigsauren Lösung zu arbeiten.

Literatur

JATZKEWITZ, H.: Hoppe-Seylers Z. 292, 94 (1953). — KAISER, H., u. H. JORI: Arch. Pharmat. 287, 224, 254 (1954). — SCHULTZ, D. E., u. D. STRAUB: Arzneimittel-Forsch. 5, 342 (1955). — SEIFERT, P., u. G. GELDMACHER: Arch. Toxikol. 15, 305 (1953). — VIDIC, E.: Arzneimittel-Forsch. 5, 291 (1955).

Dr. E. KUCHINKE, Bayer. Landeskriminalamt München, Türkenstr. 4

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinenschrift auf einschließlich beschriebenen Blättern satz fertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzurordnen und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte I, II bzw. III hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahresszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HERTZSCHE: Über Bromderivate des Pentaerythrins. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 220, 251—254 (1953); bei Wochenzeitschriften wird die Jahreszahl mit der Angabe des betreffenden Halbjahres in römischen Ziffern vorangestellt, dann folgt die Seitenzahl; Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahresszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „Periodica medica“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.-fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahresszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im *Kursivdruck* gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (*Petit*) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahnenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Lehrbuch der inneren Medizin

Bearbeitet von H. Begemann, G. Clauser, J. Frey, I. v. Hattingberg, L. Heilmeyer, H. W. Kirchhoff, H. Klepzig, H. A. Kühn, H. Reindell, W. Schaich, H. Schubothe, A. M. Walter, L. Weissbecker, K. Wurm. Herausgegeben von Professor Dr. Ludwig Heilmeyer, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. Mit 197 einfarbigen und 44 farbigen Textabbildungen. XX, 1326 Seiten Gr.-8°. 1955. Ganzleinen DM 68.—

Aus den Besprechungen: Dieses hervorragende Lehrbuch der inneren Medizin wurde von der Heilmeyerschen Schule zusammengestellt. Es vermittelt in klarer Weise ein abgeschlossenes Bild des gegenwärtigen Standes der Diagnose und Therapie in diesem umfassenden Fach, wie es sich der Studierende und der Arzt in der Praxis nicht besser wünschen können. Obwohl sich mehrere Autoren in den Stoff geteilt haben, wurde eine einheitliche Linie eingehalten; denn sie stammen alle aus einer einheitlichen Klinik der inneren Medizin. Jeder einzelne ist auf dem bearbeiteten Gebiet ein anerkannter Spezialist. Dadurch wird dem Leser die Gewähr gegeben, daß trotz des ungeheuren Umfangs des Wissens jedes Kapitel voll ausgereift ist und den neuesten gesicherten Forschungsergebnissen gerecht wird, so wie er es bei seiner täglichen Arbeit braucht. Selbstverständlich wurden Psychogenese und Psychotherapie berücksichtigt. Bei einzelnen Kapiteln, nämlich Tuberkulose, Rheumatismus und Allergie, wurde das zugrundeliegende Krankheitsgeschehen in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellt, während die allgemeine Einteilung dem bewährten Ordnungsprinzip nach dem Sitz der Krankheit folgt. Neben der Preiswürdigkeit und der ausgezeichneten Ausstattung müssen die außerordentlich instruktiven zahlreichen tabellarischen Übersichten und Schaubilder hervorgehoben werden, die in didaktisch hervorragender Weise über komplizierte Zusammenhänge und die Differentialdiagnose unterrichten. Das umfassende Sachwortregister mit schätzungsweise 7000 bis 8000 Stichworten schließt das Werk ab, das als Lehr- und Nachschlagewerk mit bestem Gewissen empfohlen werden kann.

„Ärztliche Praxis“

Jedesmal, wenn ein neues Lehrbuch der inneren Medizin erscheint — bis jetzt sind es seit 1949 deren vier —, nehmen wir es voller Erwartungen in die Hand. Das vor uns liegende stammt aus einer Schule, aus einer Klinik, und ich glaube, das ist kein Nachteil. Eigentlich kann man sagen, seiner Struktur nach ist es ebenso wie das alte Strümpellsche oder das 1949 von Lauda erschienene von einem inauguriert, nicht nur von einem redigiert. Angesichts des gewaltigen Stoffes und dessen lawinenartiger Anschwellung gerade innerhalb der letzten Jahre, kann das auch gar nicht anders sein. Die Einteilung ist zwar im großen und ganzen die übliche, aber man weicht doch in manchem von dem bisher Gebräuchlichen ab und paßt sich so modernen Anschauungen an. So behandelt ein eigenes Kapitel z. B. die Tuberkulose, die allergischen Erkrankungen, ein anderes das Rheumaproblem... Alles in allem, dieses Lehrbuch ist ein gelungenes Werk. Man darf dem Inaugurator, dem Meister der Freiburger Schule, von Herzen gratulieren, desgleichen dem Springer-Verlag, der alle erdenkliche Mühe aufgewandt hat für eine gute Ausstattung und für die hervorragende Wiedergabe eines guten Bildmaterials. Dieses Lehrbuch wird sich rasch einführen.

Professor Bodechtel - München, in „Münchener Medizinische Wochenschrift“

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

